

Фіксована комбінація валсартану, амлодипіну й гідрохлоротіазиду у веденні артеріальної гіпертензії

Високий артеріальний тиск (АТ) є одним із найважливіших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, як-от ішемічна хвороба серця і цереброваскулярні захворювання; цей ризик збільшується з віком (Lewington S. et al., 2002). Досягнення цільового рівня АТ має важливе значення для покращення прогнозу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ); навіть незначне зниження показників тиску зумовлює суттєве зменшення кількості подій (Vanegas J.R. et al., 2004). У метааналізі рандомізованих досліджень антигіпертензивна терапія знижувала ризик інсульту на 35-40%, ризик інфаркту міокарда – на 20-25%, ризик серцевої недостатності – на >50% (Neal B. et al., 2000). Останніми роками в світі спостерігається зростання показників контролю АТ, що пояснюється декількома факторами, одним з яких, імовірно, є ширше використання комбінованої терапії.

Переваги комбінованої терапії

Сучасні науково обґрунтовані рекомендації щодо лікування АГ засновані на результатах епідеміологічних досліджень і клінічних випробувань. Згідно з ними, цільовий рівень АТ у дорослих пацієнтів віком 18-79 років має складати <140/90 мм рт. ст., а якщо лікування добре переноситься, то <130/80 мм рт. ст. (Whelton P.K. et al., 2023). У випадках, коли патологія розвивається на тлі цукрового діабету, захворювання нирок, або в тих пацієнтів, які належать до групи високого ризику (наприклад, з інсультом чи інфарктом міокарда в анамнезі), цільовий рівень АТ має становити <130/80 мм рт. ст. (Mancia G. et al., 2007). Для досягнення терапевтичних цілей (особливо в пацієнтів із групи ризику) доцільно використовувати комбіновану терапію як початкове лікування. Незважаючи на численні докази негативних наслідків погано контрольованого АТ і численні доступні антигіпертензивні засоби, лише приблизно 1/3 хворих із гіпертензією досягає адекватного АТ (Ong K.L. et al., 2007). Через багатфакторну природу АГ більшість пацієнтів потребують лікування >1 антигіпертензивним препаратом для досягнення цільового рівня АТ, причому багатьом хворим потрібно ≥2 препарати (Jamerson K. et al., 2006).

Незважаючи на те що існує декілька можливих фармакологічних комбінацій, спеціалісти Європейського товариства гіпертензії (ESH) рекомендують як переважну комбінацію інгібітора ренін-ангіотензинової системи з антагоністом кальцію або з діуретиком, а у випадку, якщо потрібні 3 препарати, найдоцільнішим є застосування інгібітора ренін-ангіотензинової системи, дигідропіридинового антагоніста кальцію і тiazидного діуретика (Mancia G. et al., 2007; Mancia G. et al., 2009). На фармацевтичному ринку присутня фіксована комбінація валсартану, амлодипіну та гідрохлоротіазиду, що діє на різні синергетичні механізми, пов'язані з гіпертензією. Так, діуретики (гідрохлоротіазид) впливають на рівень сечовиділення натрію та калію, антагоністи кальцію (амлодипін) діють переважно на показники прекапілярного тиску, а інгібітори ренін-ангіотензинової системи (валсартан) чинять вплив на показники як прекапілярного, так і посткапілярного тиску. На додаток до потенційної ефективності при комбінованому застосуванні один антигіпертензивний засіб може послабити певні побічні ефекти іншого (Neutel J.M. et al., 2006). Наприклад, на додаток до валсартану та гідрохлоротіазиду, що забезпечують більший антигіпертензивний ефект у комбінації порівняно з будь-яким препаратом, валсартан поодинокі послаблює гіпокаліємію, спричинену гідрохлоротіазидом.

Порівнянню різних типів комбінованої терапії останніми роками було присвячено

багато досліджень. Так, із метою оцінки ефективності, переносимості та дотримання комбінованої терапії амлодипіном / валсартаном і амлодипіном / валсартаном / гідрохлоротіазидом у пацієнтів з артеріальною гіпертензією було проведено дослідження EXCITE (Sison J. et al., 2014). У ході цієї роботи вчені проаналізували дані 9794 пацієнтів (середній вік склав 53,2 року), серед яких 8603 особи впродовж 26±8 тиж приймали подвійну терапію, а 1191 – потрійну.

Наприкінці дослідження загальне зниження систолічного АТ (95% довірчий інтервал, ДІ) порівняно з початковим рівнем становило -31,0 (-31,42; -30,67) мм рт. ст. для амлодипіну / валсартану та -36,6 (-37,61; -35,50) мм рт. ст. для амлодипіну / валсартану / гідрохлоротіазиду. Зниження показників діастолічного АТ від базового рівня складало -16,6 (-16,79; -16,34) мм рт. ст. для амлодипіну / валсартану та -17,8 (-18,41; -17,22) мм рт. ст. для амлодипіну / валсартану / гідрохлоротіазиду. Значне зниження АТ від початкового рівня також постійно спостерігалось для всіх дозувань амлодипіну/валсартану та тяжкості гіпертензії. Побічні явища реєстрували в 11,2 і 6,1% хворих у групах амлодипіну / валсартану й амлодипіну / валсартану / гідрохлоротіазиду відповідно. Найчастішими побічними явищами в обох групах були набряки, отже, вчені дійшли висновку, що обидві комбінації забезпечують клінічно значуще зниження АТ і добре переносяться великою популяцією пацієнтів.

Оцінці ефективності та безпеки застосування комбінацій амлодипіну / валсартану й амлодипіну / валсартану / гідрохлоротіазиду для досягнення цільового рівня АТ у пацієнтів із уперше діагностованою або неконтрольованою АГ 2 чи 3 ступеня тяжкості було присвячено також дослідження VICTORY II (Primožič I. et al., 2020). Усі хворі з гіпертензією 2 ступеня розпочинали лікування з комбінації амлодипіну / валсартану 5/80 мг, яку за потреби можна було поступово титрувати до остаточного варіанта, тобто

до комбінації амлодипіну / валсартану / гідрохлоротіазиду 10/160/12,5 мг для досягнення цільових рівнів АТ. Пацієнти з артеріальною гіпертензією 3 ступеня розпочинали лікування з комбінації амлодипіну / валсартану 5/160 мг, яку можна було поступово титрувати до комбінації амлодипіну / валсартану / гідрохлоротіазиду 10/160/25 мг. Результати дослідження VICTORY II показали, що КХП амлодипін / валсартан і амлодипін / валсартан / гідрохлоротіазид ефективно знижують АТ у пацієнтів із гіпертензією 2 або 3 ступеня, а також мають хороший профіль переносимості.

Аналогічні результати раніше отримано вченими в ретроспективному аналізі, метою якого було порівняння результатів досліджень ефективності та переносимості валсартану / амлодипіну й валсартану / амлодипіну / гідрохлоротіазиду в пацієнтів із неконтрольованою гіпертензивною хворобою (>140/90 мм рт. ст.) (Sison J. et al., 2018).

Докази ефективності потрійної комбінації

Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалено препарат із потрійною комбінацією амлодипіну, валсартану та гідрохлоротіазиду в 1 таблетці у травні 2009 року. Схвалення комбінації ґрунтувалося на завершеному дослідженні (Calhoun D.A. et al., 2009), у якому дослідники оцінювали безпеку й ефективність прийому потрійної комбінації порівняно із двокомпонентними комбінаціями препаратів (амлодипін / валсартан, валсартан / гідрохлоротіазид або амлодипін / гідрохлоротіазид).

Учасники: 2271 пацієнт з артеріальною гіпертензією 2 стадії (середній АТ 170/107 мм рт. ст. на початковому етапі), яких рандомізували для 5-тижневого лікування. Наприкінці дослідження систолічний і діастолічний АТ був значно зниженим у хворих, котрі отримували

потрійну комбіновану терапію (середнє зниження АТ 39,7/24,7 мм рт. ст.), ніж у пацієнтів, які одержували будь-яку з подвійних терапій (p<0,0001 для всіх 3 порівнянь). Лише потрійна комбінована терапія знизила середній систолічний АТ до <140 мм рт. ст. і середній діастолічний АТ до <90 мм рт. ст. Відмінності в кінцевих рівнях АТ між групою потрійної комбінованої терапії та 3 групами подвійної терапії були клінічно значущими. Частка пацієнтів, які досягли цільового АТ (<140/90 мм рт. ст.), виявилася значно вищою в групі потрійної комбінації (рис.)

У метааналізі, присвяченому оцінці терапевтичних властивостей комбінованих препаратів (Gradman A.H. et al., 2010), наведено дані порівняння потрійної комбінованої терапії з комбінацією двох препаратів, згідно з якими в клінічних випробуваннях потрійна комбінована терапія амлодипіном / валсартаном / гідроцетаріадом знижує систолічний та діастолічний АТ до 39,7/24,7 мм рт. ст.; до 75% хворих досягають цільового рівня АТ. Виникнення периферичних набряків спостерігається за такого лікування рідше порівняно із двокомпонентною терапією, а побічні ефекти, пов'язані з гіпотензією, відзначаються рідко. Ці результати свідчать, за словами авторів, про потенціал лікування та застосування потрійної комбінованої терапії.

Окремо ефективність потрійної комбінації препаратів у >1 тис. пацієнтів з АГ, що не контролювалася жодною подвійною терапією, вивчали вчені з Єгипту в проспективному відкритому багатоцентровому 12-тижневому обсерваційному когортному дослідженні (El-Etriby A.M.K. et al., 2020). Вони використовували два варіанти доз комбінацій амлодипін / валсартан / гідрохлоротіазид для оцінки середньої зміни АТ після 12 тиж лікування – 5/160/12,5 і 10/160/25 мг. Учені зауважили, що в обох групах спостереження реєструвалося значне зниження систолічного та діастолічного АТ від 165,5±12,83/100,8±7,03 мм рт. ст. на початку роботи до 129,7±8,35/80,6±5,25 мм рт. ст. після 12 тиж лікування (p<0,0001). Більшість хворих (76,85%) досягли цільового АТ <140/90 мм рт. ст. Отримані результати дозволили дослідникам констатувати, що комбінація амлодипін / валсартан / гідрохлоротіазид значно знижувала АТ і добре переносилася єгипетськими пацієнтами з гіпертензією, яка не контролювалася подвійною терапією, що призначалася їм раніше.

Проект Sinergia: обмін досвідом у рутинній клінічній практиці

З метою поліпшення знань про АГ, обміну останніми науковими доказами доцільності комбінованої терапії та обговорення останніх наукових доказів комбінованої терапії було започатковано іспанський проєкт Sinergia (Barrios V. et al.). Особливий акцент у цьому проєкті зроблено на важливості використання потрійних комбінацій, зокрема на потрійній комбінації в 1 таблетці, а також на обміні знаннями та думками щодо наукових доказів доцільності призначення комбінованої терапії.

Із цією метою проведено 57 зустрічей у форматі фокус-групи, що дозволяє учасникам взаємодіяти, обговорюючи заздалегідь обрану тему (в цьому випадку щодо АГ), зокрема використання потрійних

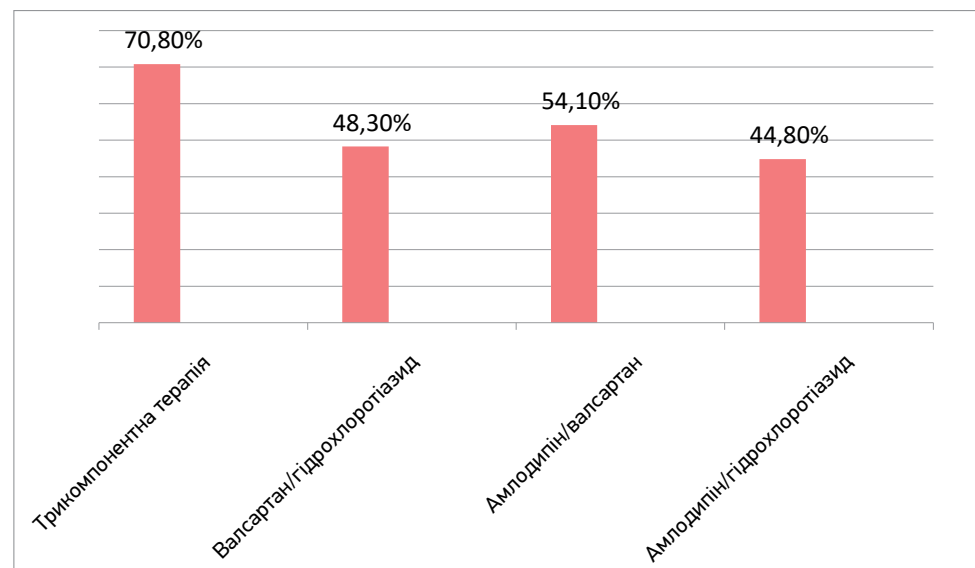


Рис. Відсоток пацієнтів, котрі досягли цільового рівня АТ

комбінацій. Зустрічі проводили в багатьох містах Іспанії, завдяки чому можна було почути думки 387 лікарів первинної ланки медичної допомоги, а також 149 лікарів вузьких спеціальностей, пов'язаних з АГ.

Збори розпочиналися з доповіді місцевого експерта, який наголошував на останніх терапевтичних розробках, оновлених рекомендаціях та основних моментах патофізіології АГ. Після презентації учасники брали участь у відкритому й організованому обговоренні, висловлюючи свої думки щодо антигіпертензивного лікування, зосереджуючись на різних аспектах: ефективності, прихильності пацієнтів до такого лікування та безпечності. Наприкінці зустрічей лікар, відповідальний за координацію сесії, готував звіт, у якому підсумовував різні внески, зроблені кожним із лікарів. З усіма такими даними було складено глобальний звіт.

Результати проекту

Спеціалісти, котрі оцінювали ефективність (як фахівці вузького профілю, так і лікарі первинної ланки), виокремили синергічність дії препаратів, що входять до складу потрійної терапії (валсартан / амлодипін / гідрохлоротіазид), як найважливіший аспект (27,4 і 20,9% відповідно). Водночас було відзначено й високу ефективність у контролі рівнів АТ і покращення комплаєнсу, прихильності до лікування шляхом спрощення терапії.

У групі лікарів, котрі обговорювали прихильність до лікування, найважливішим аспектом визнано покращення комплаєнсу, що відзначили як фахівці первинної ланки, так і спеціалісти вузької спеціалізації (представники обох груп відмітили цей пункт майже в 50% випадків).

Лікарі, які обговорювали переносимість, найважливішим аспектом визнали те, що ця комбінація виявилася безпечною; її прийом асоціювався з меншою частотою побічних ефектів (спеціалісти – 55,5%, лікарі первинної ланки – 42,6%) в обох випадках.

Доречність застосування потрійної фіксованої комбінації

Основні результати різних зустрічей свідчили про те, що потрійна фіксована комбінація валсартану, амлодипіну та гідрохлоротіазиду добре сприймається лікарями, які є експертами з гіпертензії, через декілька переваг, серед яких виокремили потужну антигіпертензивну ефективність, хороший профіль безпеки, покращення терапевтичної відповідності шляхом поєднання 3 препаратів синергічної дії в 1 таблетці.

Як і за будь-якого лікування, при терапії комбінованим засобом необхідно обрати відповідний профіль пацієнта. Існують певні умови, за яких показано, що один тип антигіпертензивного препарату є кращим за інший. На сьогодні існує значний досвід використання 3 препаратів, які входять до складу проаналізованої комбінації, що підтверджується як декількома дослідженнями, так і загальною практикою (Mochizuki S. et al., 2009): потрійна фіксована комбінація має більшу ефективність, ніж подвійна терапія; характеризується хорошим профілем переносимості (Flack J.M. et al., 2009; Destro M. et al., 2008; Lacourciere Y. et al., 2009). Включення 3 препаратів до 1 таблетки може додатково підвищити терапевтичний комплаєнс, а спрощення рекомендацій щодо лікування сприяє поліпшенню прихильності хворого до лікування від 8 до 20% (Dezii S.M. et al., 2000), особливо при детальному інформуванні пацієнта про важливість прийому ліків і наслідки відмови від лікування.

Окрема перевага прийому комбінованого препарату – частота побічних ефектів за такого режиму терапії є нижчою,

ніж при інших комбінаціях або стратегіях лікування. Так, частота виникнення набряків у пацієнтів, які отримували потрійну комбінацію, знижувалася на ~50% порівняно із хворими, котрі одержували подвійну терапію з амлодипіном (Calhoun D.A. et al., 2009). Також слід зазначити, що зниження АТ за допомогою потрійної терапії підтримується протягом 24 год/добу, не спричиняючи більшої частоти серйозних побічних ефектів.

Отже, терапія потрійною фіксованою комбінацією валсартану, амлодипіну й гідрохлоротіазиду є ефективною та безпечною альтернативою як для тих пацієнтів, у яких АТ не контролюється двома антигіпертензивними препаратами, так і для тих, хто вже приймає ≥ 2 антигіпертензивні препарати з метою спрощення лікування і покращення комплаєнсу.

ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України потрійну фіксовану комбінацію амлодипіну (блокатор повільних кальцієвих каналів), валсартану (антагоніст ангіотензину II) та гідрохлоротіазиду (тіазидний діуретик) представлено препаратом Комбісарт Н (ПАТ «Київський вітамінний завод»). Механізм дії кожного із препаратів доповнює один одного для ефективного контролю АТ у пацієнтів з АГ.

Показання для призначення препарату Комбісарт Н – лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з АТ, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду, які застосовують як три окремі препарати або як два препарати, один з яких є комбінованим.

Підготувала Юлія Коткович

37

ПОТРІЙНА СИЛА долає високий АТ!

-22%*
зниження САТ

САТ - Систолічний артеріальний тиск
АТ - Артеріальний тиск

* Сренко Ю.М., Рековець О.Л., Торбас О.О., Кушнір С.М.

Зміни офісного артеріального тиску та прихильність до лікування в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в дослідженні ТРИМАРАН (ефективність генеричного препарату Комбісарт Н та Комбісарт (фіксована комбінація валсартану і амлодипіну)). АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ №6 (62), 2018

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Р.П. МОЗ України №УА/15124/01/01, УА/15125/01/01 від 12.05.2016.

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!