

Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина при артериальной гипертензии: результаты когортного исследования с участием более 10 тысяч пациентов

Комбинация препарата из группы бета-блокаторов, например бисопролола, с представителем блокаторов кальциевых каналов, например амлодипином, является эффективным вариантом терапии пациентов с высоким артериальным давлением (АД) (V. Baggio, 2009), который неоднократно упоминается в международных клинических руководствах. Однако назначение данных препаратов по отдельности представляет собой проблему в отношении приверженности пациентов к лечению, что ставит под угрозу желаемый ответ на лечение (R. Dusing, 2010). По этой причине целесообразным представляется применение фиксированных комбинаций (ФК) двух вышеупомянутых активных веществ во всех возможных режимах дозирования (бисопролол и амлодипин: 5+5 мг, 10+5 мг, 5+10 мг, 10+10 мг), эффективность которых была изучена в различных клинических испытаниях (S. Mehta, 2005; R. Rana, 2008; P.A. Shiure, 2012) и выражалась в значительном снижении АД. Кроме того, назначением ФК удавалось достичь гораздо лучших результатов, чем применением свободных комбинаций двух антигипертензивных препаратов.

Для получения дополнительных доказательств эффективности ФК бисопролола и амлодипина было проведено обширное неинтервенционное исследование, результаты которого изучались в два этапа. Первый анализ проводился спустя 6 мес терапии 4288 пациентов с момента зачисления последних в исследование. Мониторинг принятых за 6 мес таблеток (в процентном выражении) показал высокую частоту хорошей или превосходной приверженности (>95%) пациентов к лечению. В дополнение отмечалось клинически значимое снижение ранее

повышенного АД (систолического – на 15%, диастолического – на 11%) у пациентов, которые в большинстве случаев до участия в исследовании получали те же дозы бисопролола и амлодипина, но в свободной комбинации.

Для дополнительной проверки точности полученных данных исследование продолжилось в исходных исследовательских центрах и еще нескольких новых центрах, что позволяло оценить результаты лечения в общей сложности у ≈10 тысяч больных и сравнить данные из первого периода испытания с данными, полученными за весь период неинтервенционного исследования.

Методы

План настоящего неинтервенционного исследования заключался в индивидуальном антигипертензивном лечении больных с точки зрения назначения процедур, доз препаратов, наблюдения и окончательной оценки терапии четырьмя различными фиксированными дозировками бисопролола и амлодипина: 5 мг бисопролола + 5 мг амлодипина, 5 мг бисопролола + 10 мг амлодипина, 10 мг бисопролола + 5 мг амлодипина и 10 мг бисопролола + 10 мг амлодипина. Сотрудники исследовательских центров были вправе

назначить любые дополнительные необходимые медицинские вмешательства или препараты на свое усмотрение.

Критериями включения служили возраст ≥18 лет, наличие гипертонической болезни, а также переход пациентов со свободных комбинаций бисопролола (5-10 мг/сут) и амлодипина (5-10 мг/сут) для терапии артериальной гипертензии (АГ) на ФК минимум за 4 нед до начала исследования.

В качестве первичной конечной точки была принята приверженность пациентов к лечению ФК, оцененная количеством принятых таблеток в процентном выражении (принятые таблетки / назначенные таблетки × 100%), где >90% соответствовало превосходному результату, 76-90% – хорошему, 51-75% – умеренному и ≤50% – плохому. Все данные о пациентах, результатах клинических и лабораторных исследований были получены в начале исследования, а также спустя 3 (2-й визит) и 6 мес (3-й визит) в виде индивидуальных регистрационных форм.

Для анализа данных, расчета средних со стандартными отклонениями, определения медиан с квартилями и коэффициента корреляции Спирмена были использованы критерий Мантеля – Гензеля для факторных таблиц и коэффициент Коэна для оценки размера эффекта.

Результаты

Популяция пациентов и режимы терапии

В многоцентровом неинтервенционном исследовании приняли участие 10 532 пациента, проходивших лечение в 68 медицинских центрах Польши. Средний возраст участников составил 59 лет (диапазон – 19-99 лет). Корреляции между значениями АД и возрастом пациентов практически не наблюдалось. Согласно среднему значению индекса массы тела (ИМТ) для большинства участников был характерен избыточный вес (зависимость значений АД от ИМТ не могла быть определена). У значительной доли больных имели место сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (n=4011; 38,1%), среди которых наиболее часто регистрируемыми были стенокардия (12,3%) и аритмия (11,1%), или сахарный диабет (СД) 2 типа (n=2313; 22%).

Перед применением ФК все пациенты получали лечение свободными комбинациями бисопролола (в среднем 5,5 мг 1 р/сут) и амлодипина (в среднем 6,1 мг 1 р/сут). Комбинация бисопролола и амлодипина в минимальных дозах (5 мг каждый 1 р/сут) назначалась

≈75% пациентов, однако большинству больных на подобной терапии не удалось достичь целевого уровня систолического АД (САД) <140 мм рт. ст. Средние дозировки бисопролола и амлодипина в ФК составляли 5,8±2 мг и 6,4±3 мг 1 р/сут соответственно, что говорит о минимальной модификации дозы после смены схем лечения, а у 84% пациентов – о полном отсутствии каких-либо изменений режимов дозирования.

Приверженность

К моменту окончания исследования спустя 6 мес (3-й визит) данные о приверженности пациентов к лечению были доступны для 8830 (82,2%) участников (табл. 1). В общей сложности 3710 пациентов посетили исследовательские центры спустя 3 и 6 мес. Показатели комплаенса оставались стабильными в промежутке между 2-м и 3-м визитами. Доля принимаемых таблеток спустя 3 и 6 мес была одинаковой у 80,3% участников. Степень приверженности пациентов к лечению не зависела от гендерной принадлежности.

Влияние терапии на АД

Анализ показателей АД выявил клинически значимую регрессию САД и диастолического АД (ДАД), несмотря на отсутствие значимой модификации режимов дозирования применяемых препаратов (табл. 2).

На рисунке 1 показана доля пациентов с изменениями САД спустя 6 мес лечения ФК бисопролола и амлодипина. Следует отметить, что снижение АД регистрировалось независимо от варианта дозирования исследуемых препаратов (табл. 3).

Заметные различия зарегистрированы в пропорциях пациентов по квартилям САД между значениями в начале исследования и через 6 мес (рис. 2). Снижение ДАД было схожим со снижением САД, показанным на рисунке 2. Наблюдалась заметная корреляция между значениями АД до исследования и степенью их уменьшения (r=0,8).

Важность приверженности больных к лечению в отношении контроля АД становится особенно очевидной при сравнении значений АД как функции от приверженности. Несмотря на то что только у 2% пациентов уровень комплаенса был средним или низким, показатели их АД были значительно выше по сравнению с больными с хорошей и превосходной приверженностью к лечению. Преимущества приверженности к лечению с точки зрения контроля АД подтверждались улучшением показателей пульсового АД, которые уменьшились со средних значений в 58,7±13 мм рт. ст. (медиана – 60) в начале исследования до 51,7±11 мм рт. ст. (медиана – 50) к 6-му месяцу терапии. При опросе 97% участников предпочли ФК свободными комбинациям бисопролола и амлодипина.

Несмотря на то что все пациенты получали лечение нефиксированными комбинациями бисопролола и амлодипина и были переведены на ФК

Приверженность (% принятых таблеток)	n (%)
Превосходная (>90%)	7562 (85,6)
Хорошая (76-90%)	1098 (12,4)
От хорошей до превосходной (≥76%)	8660 (98,1)
Умеренная (51-75%)	145 (1,7)
Плохая (≤50%)	25 (0,3)
Общее значение	8830 (100,0)

Таблица 2. Значения АД исходно и спустя 6 мес

	САД (мм рт. ст.) n=9435 Среднее (±SD)	ДАД (мм рт. ст.) n=9585 Среднее (±SD)
Визит 1 (начало испытания)	147,3 (15)	87,9 (10)
Визит 3 (спустя 6 мес терапии)	130,9 (10)	79,1 (7)
Различия до – после	16,6 (16)	9,5 (11)
	САД (мм рт. ст.) n=9435 n (%)	ДАД (мм рт. ст.) n=9585 n (%)
Улучшение	7754 (82,2)	7010 (73,2)
Отсутствие изменений	884 (9,4)	1478 (15,4)
Ухудшение	797 (8,4)	1097 (11,4)

Таблица 3. Изменения САД и ДАД спустя 6 мес терапии с учетом дозы препарата

Бисопролол/ амлодипин	Снижение САД (мм рт. ст.)		Снижение ДАД (мм рт. ст.)	
	Медиана	1-3-й квартили	Медиана	1-3-й квартили
5/5 мг	15	5-25	10	0-15
10/5 мг	15	6-25	10	0-20
5/10 мг	15	7-28	10	0-20
10/10 мг	20	6-30	10	0-20

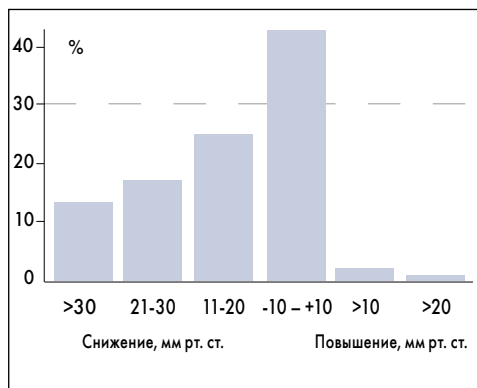


Рис. 1. Изменения САД при терапии ФК бисопролола и амлодипина в течение 6 мес. Доля пациентов (%) с постепенными изменениями

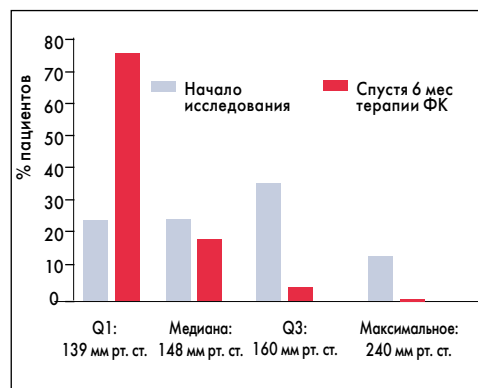


Рис. 2. Распределение пациентов по квартилям значений САД в начале исследования и через 6 мес

за ≥ 4 нед до начала исследования, исходные значения АД отличались по показателям САД, что было связано с наличием сопутствующих заболеваний, в числе которых СД, сердечно-сосудистые заболевания и патология почек. В противоположность, у пациентов без перечисленных сопутствующих заболеваний систолическое АД было ниже (145 ± 10 мм рт. ст.).

После 6 мес терапии ФК бисопролола и амлодипина без существенных изменений в режимах дозирования различия в показателях САД с точки зрения наличия сопутствующих заболеваний перестали быть значимыми: при СД – $130,5 \pm 10$ мм рт. ст., без СД – $131,9 \pm 10$ мм рт. ст.; при сердечно-сосудистых заболеваниях – $130,4 \pm 10$ мм рт. ст., без сердечно-сосудистых заболеваний – $131,5 \pm 10$ мм рт. ст.; при поражении почек – $130,9 \pm 10$ мм рт. ст., без поражения последних – $131,2 \pm 11$ мм рт. ст.

В дополнение специалистами было зафиксировано значительное снижение частоты сердечных сокращений, в среднем с 75 ± 10 до $68,6 \pm 10$ уд/мин, что также может снизить риск для здоровья, связанный с поражением сердечно-сосудистой системы.

Безопасность и переносимость

В общей сложности за весь период исследования были зарегистрированы 89 нежелательных явлений (НЯ) у 70 пациентов (0,7%), наиболее часто встречающимися из которых были: отеки (41, или 46,1%), головная боль (7, или 7,8%), головокружение (6, или 6,7%), а также брадикардия, тошнота и жжение/покраснение кожи (4, или 4,5%). Только 3 НЯ (3,4%) рассматривались как серьезные: 1 случай фибрилляции предсердий и 1 травма головы, приведшая к смерти (оба случая не связанные с исследуемым лечением), а также 1 случай ухудшения течения хронической сердечной недостаточности. Всего из-за НЯ досрочно прекратили участие в испытании 9 пациентов (0,09%).

Обсуждение

Несостоятельность антигипертензивной терапии, очевидно, главным образом объясняется плохой приверженностью пациентов к лечению. В европейских рекомендациях по лечению АГ рекомендовано применение нескольких антигипертензивных препаратов в одной таблетке (G. Mancía et al., 2013). Клиническая значимость данной рекомендации подтверждается неоднократно положительными результатами различных клинических исследований (A. Hagendorff, 2013; J. Jin, 2008; U. Laufs, 2011).

Результаты настоящего исследования демонстрируют взаимосвязь между успешным контролем уровня АД и приверженностью пациентов к лечению, в частности, поскольку по окончании первого периода исследования результаты

терапии более чем 4000 пациентов полностью соответствовали результатам, полученным в общей популяции участников, превышающей 10 тысяч человек (D. Czarnecka, 2015).

Когорта пациентов, принимавших участие в настоящем исследовании, может рассматриваться в качестве примера при выборе варианта терапии АГ у населения в целом. Возраст большинства участников испытания составил 50-70 лет. Хорошая или превосходная приверженность к лечению наблюдалась более чем у 95% пациентов, а доля принимаемых таблеток составила 86% от назначенных, что привело к клинически значимому снижению (11 процентных пунктов) ранее повышенного САД и ДАД у 82 и 73% пациентов соответственно. Таким образом, была достигнута терапевтическая цель, описанная в международных клинических руководствах. Снижение АД было аналогичным и не зависело от выбранных дозировок исследуемых препаратов. Польза от применения ФК бисопролола и амлодипина была более значимой у пациентов с очень высокими уровнями АД.

Результаты настоящего исследования соответствуют результатам, полученным в более ранних контролируемых испытаниях (R. Rana, 2008; P.A. Shiure, 2012) и подтверждают выводы других авторов касательно данного вопроса (U. Abel, 1999; J. Concato, 2004).

Следует отметить, что терапия ФК бисопролола и амлодипина привела к снижению пульсового АД и сокращению частоты сердечных сокращений, которые также рассматриваются в качестве независимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В течение 6-месячного периода испытания не было обнаружено никаких НЯ, выходящих за рамки известного профиля безопасности исследуемых лекарственных средств.

Выводы

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что высокие показатели приверженности при использовании ФК бисопролола и амлодипина ассоциированы с лучшим контролем АД и, таким образом, с достоверным снижением риска сердечно-сосудистых событий. Использование наблюдательного исследования с таким большим числом участников предоставляет широкий спектр информации для повседневной практики и позволяет сделать выводы о взаимоотношениях между эффектами лечения и дополнительными факторами.

Адаптировано по: Hostalek U., et al. Treatment of Hypertensive Patients with a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine: Results of a Cohort study with More Than 10,000 Patients. *Cardiol. Ther.* 2015; 4: 179-190.

Подготовила **Матвей Фесенко**



Алотендин

БИСОПРОЛОЛ+АМЛОДИПІН

ЄДИНА В УКРАЇНІ КОМБІНАЦІЯ

НАЙБІЛЬШ ПРИЗНАЧАЄМОГО ББ¹ БИСОПРОЛОЛУ ТА АК² АМЛОДИПІНУ В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ

♥ Потенціювання антигіпертензивного та антишемічного ефектів

♥ Менше побічних дій

У пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, АГ*



¹ББ — 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 ЕГІС

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

