

Ефективність антигіпертензивних препаратів та їхніх комбінацій щодо зниження артеріального тиску

Вибір антигіпертензивних засобів має ґрунтуватися на їхній здатності знижувати артеріальний тиск (АТ). Проте порівняння ефективності основних препаратів даної групи та поширених комбінацій стосовно зниження АТ у межах досліджень було проблематичним через гетерогенність популяції щодо віку, статі, етнічної приналежності, вихідного АТ, доз препаратів тощо (Materson et al., 2007; Campo et al., 2000; Gupta et al., 2010; Agarwal, Weir, 2013; Brewster et al., 2004; Weber et al., 2013). З метою отримання додаткових даних М.А. Paz et al. вивчили результати систематичного огляду та метааналізу рандомізованих клінічних досліджень АТОМ (Medicine, 2016; 95: 30 (e4071)). На думку авторів, нові відомості допоможуть оптимізувати вибір антигіпертензивного засобу залежно від вихідного перевищення цільового АТ у пацієнтів.

Здатність визначити значну різницю в ефективності антигіпертензивних препаратів у проведених раніше метааналізах виявилася сумнівною (Baguet et al., 2005, 2007; Peverill, 2005). Вони були обмежені конкретними лікарськими засобами та включали відповідні комбінації, тому узагальнити отримані результати досить важко. Варто зауважити, що в рекомендаціях з лікування артеріальної гіпертензії (АГ) класи ліків зазначені без вказівок на окремі препарати.

Через відмінності в антигіпертензивному потенціалі різних медикаментів одного класу їхній вибір потенційно впливає на можливість досягнення контролю АТ. Тому дуже важливо враховувати антигіпертензивний ефект препаратів, а також характеристики, пов'язані з ліпшою чи гіршою відповіддю на лікування.

Мета дослідження АТОМ полягала у визначенні здатності поширених антигіпертензивних засобів знижувати АТ з огляду на відповідні клінічні зміни. Додатковою метою був пошук клінічних/фенотипічних характеристик, пов'язаних зі ступенем зниження АТ при терапії препаратами певних класів.

Матеріали й методи дослідження

Систематичний пошук клінічних випробувань, в яких проводили оцінку ефективності антигіпертензивних препаратів, здійснювали в базах даних MEDLINE (публікації після липня 2012 р.) та Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень. Критеріями включення були: подвійне сліпе рандомізоване клінічне випробування за участю ≥ 50 пацієнтів або ≥ 25 хворих для досліджень, дизайн яких передбачав перехресне порівняння випадків; продовження спостереження ≥ 8 тижнів; доступ до даних, необхідних для проведення метааналізу. Критерії виключення: участь лише специфічних популяцій пацієнтів (із цукровим діабетом, резистентною АГ, хронічною хворобою нирок); відсутність релевантної інформації про показники зниження АТ або дози препаратів; загальна летальність, серцево-судинна (СС) захворюваність і смертність, а також еволюція субклінічних судинних хвороб як основні клінічні результати.

Для кожного дослідження та груп лікування були зібрані такі дані, як кількість пацієнтів, вік, стать, етнічна група, систолічний (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ) на початку (середнє значення $\pm$ середнє квадратичне відхилення S) та наприкінці спостереження, перед титруванням дози або застосуванням комбінацій, частота серцевих скорочень (ЧСС) при включенні та при завершенні випробування, доза препаратів у кожній фазі, індекс маси тіла (ІМТ), загальна тривалість спостереження (тижні), наявність або відсутність цукрового діабету (%). Також дослідники брали до уваги положення Метааналізу обсерваційних досліджень в епідеміології (MOOSE) і стандарти Найкращих повідомлень про результати досліджень для систематичних оглядів та метааналізів (PRISMA) (Stroup et al., 2000; Moher et al., 2009).

Результати дослідження

У метааналіз були включені 208 досліджень за участю 94 305 пацієнтів. Ефект плацебо складав -4,1 мм рт. ст. (95% довірчий інтервал [ДІ] від -3,5 до -4,6) для САТ у 94 групах лікування, для яких ця інформація була доступна, та -3,5 мм рт. ст. (95% ДІ від -2,6 до -4,4) для ДАТ у 96 групах терапії.

Монотерапія

Хоча величина зниження АТ для різних класів антигіпертензивних засобів загалом подібна, аналіз окремих медикаментів продемонстрував значущі відмінності. Більшість препаратів у монотерапії при використанні в середніх дозах знижували САТ на 10-15 мм рт. ст., тоді як лізиноприл та верапаміл — ≤ 10 мм рт. ст. (-7,5, 95% ДІ від -2,4 до -12,5 та -6,0; 95% ДІ від -2,8 до -9,1 відповідно), а бісопролол та олмесартан — ≥ 15 мм рт. ст. (-15,8, 95% ДІ

від -2 до -27,5 та -15,3; 95% ДІ від -11,7 до -18,2 відповідно), незважаючи на те що 95% ДІ для бісопрололу значно ширший. Що стосується ДАТ, то при монотерапії більшістю антигіпертензивних ліків цей показник зменшувався на 5-10 мм рт. ст. (гідрохлоротіазид, індапамід, атенолол, метопролол, небіволл, амлодипін, фелодипін, верапаміл, дилтіазем, каптоприл, раміприл, еналаприл, лізиноприл, спіраприл, квінаприл, лозартан, валсартан, ірбесартан, кандесартан, телмісартан), тоді як ніфедипін, еналаприл, трандолаприл, олмесартан та бісопролол забезпечували зниження ДАТ на 10-14 мм рт. ст.

Комбінована терапія

Середнє зниження САТ при застосуванні всіх розглянутих комбінацій антигіпертензивних засобів склало -20,2 (від -16,7 до -23,4), однак валсартан/амлодипін, лозартан/гідрохлоротіазид та периндоприл/індапамід показали менший ступінь зниження. Слід зазначити, що комбінації олмесартан/амлодипін, олмесартан/гідрохлоротіазид, фелодипін/метопролол та валсартан/гідрохлоротіазид дозволяли досягти зниження САТ ≥ 20 мм рт. ст. Середнє зниження ДАТ становило -12,8 (від -1,8 до -10,8). При застосуванні розглянутих препаратів спостерігалася зниження ДАТ ≥ 10 мм рт. ст. за виключенням комбінації валсартан/амлодипін (-5,4; від -0,9 до -11,5). Лише олмесартан/амлодипін зменшував ДАТ ≥ 15 мм рт. ст. (-17,4; від -14,4 до -20,2).

Вплив характеристик пацієнтів на зниження АТ

Загалом такі характеристики, як жіноча стать та ІМТ, вищий за 25 кг/м², були асоційовані зі зниженням САТ/ДАТ, більшим за середнє (-13,0/-9,8 мм рт. ст.; інтерквартильний розмах [ІКР] для САТ — 6,05, для ДАТ — 3,57), тоді як афроамериканське походження — зі зниженням АТ, меншим за середнє. Жінки порівняно з чоловіками показали суттєвіше зниження АТ при застосуванні тiazидних діуретиків (відношення шансів [ВШ] 1,04; 95% ДІ 1,02-1,06), блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) (ВШ 1,04; 95% ДІ 1,02-1,07) та комбінацій (ВШ 1,06; 95% ДІ 1,03-1,08; середнє зниження АТ: -19,5/-13,2 мм рт. ст.; ІКР для САТ — 8,7; для ДАТ — 4,5).

Зростання ІМТ було пов'язане з більшим зниженням АТ при застосуванні БРА (ВШ для кожного бала >25 кг/м² 1,06; 95% ДІ 1,02-1,11), блокаторів кальцієвих каналів (БКК) (ВШ 1,05; 95% ДІ 1,01-1,11) та комбінацій (ВШ 1,05; 95% ДІ 1,02-1,08) порівняно з пацієнтами із нормальним ІМТ. У афроамериканців зниження АТ було меншим при терапії β -блокаторами (ВШ 0,92; 95% ДІ 0,84-0,99) порівняно з іншими етнічними групами.

Обговорення

Основні результати даного метареґресійного аналізу частково узгоджуються з рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії / Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2013) та Восьмого об'єднаного національного комітету (JNC-8), які відзначають обмежений ефект монотерапії у зниженні АТ (James et al., 2014). У даному аналізі він не перевищує 20/10 мм рт. ст., а для суттєвішого зниження АТ вказано на доцільність застосування комбінацій антигіпертензивних засобів. Установі Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії (NICE) рекомендований покроковий підхід, при якому лікування не розпочинають з комбінацій (Krause et al., 2011). Рекомендації ESC також передбачають таку можливість, але в них йдеться про те, що лише незначна доля пацієнтів досягає достатнього зниження АТ при монотерапії, а більшість потребує призначення комбінованого антигіпертензивного лікування.

Даний аналіз демонструє варіабельність у здатності різних антигіпертензивних засобів знижувати САТ та ДАТ. Ця різниця значуща та може досягати 9,3 та 6,0 мм рт. ст. для САТ і ДАТ відповідно при порівнянні найбільш та найменш ефективних препаратів. У разі досліджених

комбінацій ці відмінності ще суттєвіші та складають 14,6 і 13,1 мм рт. ст. для САТ та ДАТ відповідно.

Відповідно до отриманих даних, найменше зниження АТ забезпечували верапаміл та лізиноприл. У препаратів, які показали найбільшу ефективність — бісопрололу та олмесартану — спостерігалася значна різниця ДІ. Ширший ДІ для бісопрололу означав суттєву варіабельність індивідуальних відповідей. Для олмесартану ДІ був вузьким, тобто клінічна відповідь на нього більш передбачувана. Ці дані узгоджуються з результатами метааналізу 4892 пацієнтів, згідно з яким олмесартан ефективніше знижує АТ, ніж лозартан та валсартан (Wang et al., 2012).

Здатність знижувати АТ варіює залежно від певних фенотипічних ознак пацієнтів. Найкраща антигіпертензивна відповідь асоціювалася з жіночою статтю, вищим показником ІМТ та європеїдною расою, тоді як афроамериканське походження та нормальна маса тіла були пов'язані з гіршою відповіддю на антигіпертензивні препарати. У жінок відповідь на терапію була ліпшою загалом та зокрема на тiazиди, БРА та комбінації ліків. Agarwal et al. (2013) також виявили, що жінки краще за чоловіків відповідали на комбінації препаратів (БКК + олмесартан та тiazидний діуретик + олмесартан).

Weber et al. (2013) встановили вищу СС-захворюваність та смертність у пацієнтів з ожирінням, які отримували беназеприл/гідрохлоротіазид, порівняно з такими із нормальною вагою; ця різниця зникала, коли хворі приймали беназеприл/амлодипін. Даний метареґресійний аналіз показав зв'язок між ІМТ >25 кг/м² та зниженням АТ загалом і зокрема при застосуванні БКК, БРА та комбінацій лікарських засобів.

Щодо етнічної приналежності, використання діуретиків та БКК було більшою мірою рекомендоване афроамериканцям (ESH/ESC, 2013; James et al., 2014; Morgan et al., 2001; Dickerson et al., 1999). Для цієї групи також повідомлялося про нижчу ефективність у зниженні АТ β -блокаторів та іАПФ/БРА і вищу — діуретиків і БКК (Materson, 2007; Agarwal et al., 2013; Brewster et al., 2004). Метареґресійний аналіз продемонстрував, що для пацієнтів афроамериканського походження відповідь на β -блокатори була меншою за медіанне зниження АТ для інших етнічних груп, але у них не виявлено ані погіршення відповіді на іАПФ/БРА, ані її посилення на тiazиди/БКК. Варто зазначити, що ці результати суперечать рекомендаціям NICE (Krause et al., 2011), ESH (2013) та JNC-8 (James et al., 2014).

Згідно з результатами аналізу М.А. Paz et al. (2016), комбінації препаратів є особливо ефективними для пацієнтів із надмірною вагою. Гіпотензивна відповідь у таких хворих порівняно з особами з нормальною масою тіла зростає на 5% відносно медіани на кожен бал ІМТ, досягаючи підвищення на 25% у пацієнтів з ІМТ >30 кг/м². Зазвичай антигіпертензивну терапію рекомендують починати з комбінацій хворим на АГ 2-го ступеня, а також особам із високим СС-ризиком, пов'язаним з наявністю численних факторів ризику, хронічної хвороби нирок, субклінічних судинних патологій. Тож відповідно до отриманих результатів, цю рекомендацію, можливо, треба поширити на пацієнтів з ожирінням.

Даний аналіз має певні обмеження, зокрема через те, що не для всіх поширених комбінацій антигіпертензивних препаратів наявні відповідні дослідження.

Висновки

Проведений аналіз показав, що середнє зниження АТ при монотерапії складає 10-15 мм рт. ст. для САТ і 8-10 мм рт. ст. для ДАТ. Застосування комбінацій антигіпертензивних агентів у середніх/високих дозах забезпечує зменшення АТ на 20-25/10-15 мм рт. ст. Зниження САТ/ДАТ більше ніж на 20/10 мм рт. ст. є малоімовірним при монотерапії.

Між антигіпертензивними засобами в межах одного класу існують значущі відмінності щодо здатності знижувати АТ. Це має бути відображено в рекомендаціях з лікування АГ, адже загальна рекомендація того чи іншого класу може призвести до призначення препарату, не здатного забезпечити зниження АТ до цільового рівня. Оптимізувати вибір терапії можливо також з огляду на характеристики пацієнта, які впливають на антигіпертензивну відповідь.

Підготувала Тетяна Ткаченко

АТТЕНТО®

Олмесартан+Амлодипін

КРАЩА фіксована комбінація^{1,2:}

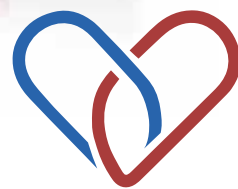


Ефективне зниження АТ^{3,4}



Кардіоваскулярний протективний ефект⁵

(регрес об'єму атеросклеротичної бляшки та судинної гіпертрофії)



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10.
2. Bryan Williams et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018; 39(1):1-98.
3. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
4. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30(4):587-604.
5. 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); АТТЕНТО® 40/10: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 40 мг та амлодипіну бесилату 13,888 мг (що еквівалентно амлодипіну 10 мг).

Показання. Лікування есенціальної гіпертензії. 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.
- Спільне застосування АТТЕНТО® і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²).

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.

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 %) та інші.

Виробники: ДАЧІ САНКІО ЮРОП ГмбХ, БЕРЛІН-ХЕМІ АГ та інші. Представництво: 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 фахівців охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату № 1655 від 22.07.2019 РП № UA/13780/01/01; № UA/13780/01/02.

UA_ATT_04-2019_V1_press. Затверджено до друку 29.10.2019 р.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**