

Переваги застосування комбінації фіксованих дозувань для лікування артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найпоширеніших захворювань серцево-судинної (СС) системи, що сьогодні набуло характеру епідемії. Найважливішим чинником широкого поширення хвороби є відсутність регулярного контролю артеріального тиску (АТ) у пацієнтів і низька їх комплаєнтність до терапії. До уваги читачів пропонуємо огляд статті U. Hostalek and E.M.W. Koch «Treatment of hypertension with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in daily practice: Results of a multinational non-investigational study», опублікованої в журналі Cardiovasc. Disord. Med. (2016; 1 [3]), де автори вивчали прихильність пацієнтів з АГ до застосування комбінації фіксованих доз бісопрололу та амлодипіну в щоденній практиці.

АГ визнана основним чинником ризику розвитку захворювань коронарних, церебральних і ниркових судин (Gaziano et al., 2006). За статистичними даними, у світі налічують близько 600 млн хворих на АГ (Vikrant et al., 2001). Гіпертонія є причиною 57% смертей, пов'язаних з інсультом, і 24% летальних випадків, пов'язаних з ішемічною хворобою серця (ІХС) (Murray et al., 1997).

В опублікованому Європейським товариством кардіологів (ESC, 2013) спільно з Європейським товариством артеріальної гіпертензії (ESH, 2013) керівництві з лікування АГ зазначено, що монотерапія дає змогу досягти цільового АТ лише в обмеженій кількості пацієнтів з АГ, власне, для досягнення цільового АТ більшість пацієнтів потребують застосування більш ніж одного препарату. У цьому звіті Об'єднаного національного комітету з профілактики, виявлення, оцінювання та лікування високого артеріального тиску (JNC7) рекомендовано при підвищенні АТ понад 20/10 мм рт. ст. проти цільового значення розпочинати лікування двома лікарськими агентами у вигляді або окремих препаратів, або комбінації фіксованих доз (Chobanian et al., 2003).

У рандомізованих дослідженнях антигіпертензивної терапії (АГТ) 1970-х і 80-х років для початкового лікування застосовували дуже великі дози саме монопрепаратів. Зокрема, було виявлено, що понад 50% пацієнтів для досягнення цільового АТ потребували комбінованої терапії. Це означає, що збільшення дози початкового антигіпертензивного засобу (АГЗ) зазвичай не суттєво підвищує ефективність монотерапії. Як відомо, високі дози майже всіх АГЗ підвищують ризик і тяжкість негативних наслідків. У практиці побічні ефекти АГЗ є основною причиною низької прихильності пацієнтів до лікування. Есенціальна гіпертензія має кілька механізмів розвитку, і саме раціональна комбінована терапія дає змогу чинити вплив не на один із них. Тобто раціональна комбінована АГТ не лише знижує ризик побічних ефектів через використання низьких дозувань кожного її агента, але також може мати переваги завдяки протидії, коли кожен із них може пом'якшувати побічну дію іншого (Zanchetti et al., 1999).

Отже, видається цілком логічним, як і було доведено на практиці, що низькі дози комбінованих препаратів через адитивний вплив на АТ сприятимуть розвитку меншої кількості побічних ефектів за такого самого або кращого контролю АТ. Слід додати, що для багатьох пацієнтів, особливо літніх, правила застосування кількох лікарських засобів

можуть спричиняти занепокоєння, проваючи неправильну поведінку та неадекватне дотримання лікування.

Зважаючи на вищезазначене, як альтернативу вільній комбінації розроблено фіксовану комбінацію β-блокатора бісопрололу і блокатора кальцієвих каналів (БКК) амлодипіну в таблетках у концентраціях 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг і 10 мг/10 мг відповідно.

Бісопролол є високоселективним антагоністом β1-адренорецепторів без симпатоміметичної активності. Фармакологічні особливості бісопрололу переважно пов'язані з його високою β1-селективністю і забезпечують значні клінічні переваги препарату порівняно з неселективними агентами щодо респіраторних, гемодинамічних і метаболічних ефектів (Bethge et al., 1989; Smith et al., 1999; Nuttall et al., 2003).

Амлодипін являє собою БКК тривалої дії класу дигідропіридинів, який вибірково пригнічує приплив іонів кальцію через клітинні мембрани, із більшим впливом на гладеньком'язові клітини судин, ніж на клітини серцевого м'яза (Murdoch et al., 1991; Wellstein et al., 1989; Julius, 1988).

Обидва агенти є широко використовуваними АГЗ. Комбінація амлодипіну і бісопрололу сприяє додатковому взаємодоповнювальному ефекту щодо зниження АТ. Зокрема, амлодипін знижує загальний периферичний опір, а бісопролол – частоту серцевих скорочень (ЧСС), зменшуючи у такий спосіб серцевий викид (Sica, 2002; Nayler, 1988; Waeber et al., 2009). Проведено кілька досліджень, у яких оцінювали вплив бісопрололу й амлодипіну як монопрепаратів у лікуванні есенціальної АГ, а також біоеквівалентність комбінації їх фіксованої дози щодо ефективності та безпеки застосування для лікування АГ (Geddes, 1983; Rana et al., 2008; Shirure et al., 2008; Hostalek et al., 2015, 2016). У дослідженні ефективності комбінації фіксованої дози у хворих на АГ легкого і середнього ступенів підтвердили, що застосування фіксованої комбінації амлодипін/бісопролол 5 мг/2,5 мг раз на добу значно знижує середній показник систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ), добре переноситься і є безпечним після 8 тиж. лікування (Mehta et al., 2005). Зокрема, показник відповіді на призначене лікування становив 98%.

У подальших дослідженнях ефективність використання фіксованої комбінації бісопрололу й амлодипіну вивчали серед пацієнтів із II стадією есенціальної АГ (Rana et al., 2008).

Пацієнти отримували 5 мг бісопрололу і 5 мг амлодипіну раз на добу

протягом 4 тижнів. Цільовий АТ було визначено як САТ <140 мм рт. ст. і ДАТ <90 мм рт. ст. Відомо, що зазначених показників після 4 тиж. лікування досягли 82,5% учасників. Ефективність і переносимість становили 91,4 і 90,3% відповідно (як відмінна або хороша).

Найчастішим побічним ефектом, на який вказували 8% пацієнтів, був набряк. Серед інших небажаних реакцій: головний біль (4%), втома (3%), судоми ніг (3%), сухість у роті (1%). Автори дійшли висновку, що застосування фіксованої дози бісопролол/амлодипін 5 мг/5 мг щодня при есенціальній АГ II стадії є ефективним, безпечним і добре переноситься.

Крім того, досліджували переваги застосування комбінації бісопрололу 5 мг і амлодипіну 5 мг у пацієнтів з АГ віком 40-65 років (Shirure et al., 2012).

Як зазначають дослідники, у пацієнтів, які не відповідали на монотерапію амлодипіном 5 мг або бісопрололом 5 мг, після призначення комбінації препаратів середні значення САТ і ДАТ через 2 тиж. значно знизилися. За результатами обсерваційного дослідження, було виявлено чітку прихильність до комбінації фіксованих доз бісопрололу й амлодипіну (Hostalek et al., 2015). Внаслідок чого покращився контроль АТ і знизився ризик розвитку СС-подій.

Основною метою дослідження U. Hostalek et al., (2016) було вивчити ефективність фіксованої дози бісопрололу й амлодипіну в 200 пацієнтів з АГ, у яких АТ не контролювався монотерапією (бісопролол 5 мг або амлодипін 5 мг). Пацієнти, які перед дослідженням отримували монотерапію амлодипіном/бісопрололом повідомляли про зниження САТ в середньому на 24,7 мм рт. ст. (95% ДІ: -27,1; -22,3) і 25,9 мм рт. ст. (95% ДІ: -28,6; -23,3) відповідно до 18-го тижня лікування. Зокрема, ДАТ і ЧСС після застосування комбінації фіксованих дозувань значно знизилися порівняно зі значеннями при будь-якій монотерапії (p <0,001). У такий спосіб продемонстровано, що додавання другого компонента комбінації фіксованих доз призводить до статистично значущого і клінічно відповідного зниження САТ. Понад 80% пацієнтів досягали контролю АТ при найнижчих концентраціях комбінації фіксованих дозувань (5 мг/5 мг після 6 тиж. лікування).

Важлива перевага застосування фіксованої дози препаратів порівняно з вільною комбінацією – це очікувано краща комплаєнтність пацієнта.

Дослідження було проведено як неінтервенційне (обсерваційне) для

оцінювання прихильності пацієнтів до лікування в щоденній практиці.

Методи дослідження

У неінтервенційному дослідженні взяли участь пацієнти з АГ старше 18 років із Чехії, Угорщини, Польщі, Румунії, Сербії та Словаччини, які перейшли з вільної комбінації бісопрололу й амлодипіну на комбінацію фіксованих доз принаймні за 4 тиж. до початку дослідження. Вони були проінформовані про характер, значення та обсяг дослідження і дали згоду на участь й анонімне використання своїх даних. На скринінговому огляді в пацієнтів зафіксовано дані анамнезу, значення АТ і лабораторні показники (за наявності). Повторне обстеження провели через 6 міс. АТ вимірювали в положенні лежачи після щонайменше 5 хв відпочинку. Додатково пацієнтів мали оцінити нове лікування.

Результати дослідження

Серед 12 424 пацієнтів з АГ, яких залучили до дослідження в шести країнах Європейського союзу, у 995 пацієнтів документація не дала змоги оцінити дотримання основного цільового параметра. Раніше всі хворі отримували комбінації бісопрололу й амлодипіну безкоштовно і були переведені на комбінацію фіксованих дозувань до початку дослідження.

У дослідженні брали участь 49% пацієнтів жіночої і 51% – чоловічої статі. Середній вік становив 59,1 року із широким діапазоном. Наймолодшому пацієнтові було 19 років, найстаршому – 99 років. Ні стать, ні вік не мали впливу на значення АТ на початку дослідження. Зокрема, 39% осіб мали супутні СС-захворювання, 21% хворіли на цукровий діабет (ЦД) II типу і у 13% пацієнтів були поєднані супутні СС-захворювання і ЦД II типу. Як повідомлялося, 54% пацієнтів мали надлишкову вагу (індекс маси тіла [ІМТ] >25) і ще 27% – ожиріння (ІМТ >30). Майже половина учасників зазначили, що не курять, 25% – усе ще курили або кинули; 38% – не вживали алкоголю, інші – вживали зрідка (50%), помірно (11%) або регулярно (1%).

Попередньо всі пацієнти отримували лікування вільною комбінацією бісопрололу і амлодипіну раз на добу. Більшість із них (8497; 72%) застосовували

Прихильність	Кількість	%
Відмінна (прийнято >90% таблеток)	9,610	84
Хороша (прийнято 76-90% таблеток)	1,689	15
Середня (прийнято 51-75% таблеток)	107	1
Погана (прийнято <50% таблеток)	23	
Загалом	11,429	100,0
Хороша або відмінна (>76%)	11,299	99

комбінацію з найнижчим можливим дозуванням: 5 мг бісопрололу і 5 мг амлодипіну. Як відомо, середня тривалість вільного комбінованого лікування до переходу на комбінацію фіксованих доз становила 16,8 міс.

У дослідженні наведено порівняння дозування бісопрололу й амлодипіну у вільному вигляді та комбінації фіксованих доз. Перехід на поєднання фіксованих дозувань без змін разових доз бісопрололу й амлодипіну здійснювали приблизно у 80% випадків. Дані про прихильність після 6 міс. лікування доступні лише щодо 11 429 (92%) осіб. Отримані дані узагальнено в таблиці.

Зокрема, очікувалося, що понад 90% пацієнтів під час візиту демонструватимуть відмінну або хорошу прихильність до лікування. Комплаєнтність була хорошою або відмінною у 99% осіб. САТ знизився на 16,5 мм рт. ст., а ДАТ на 9,5 мм рт. ст. Аналогічно знизилися значення пульсового тиску та ЧСС протягом 6 міс. лікування.

На початку дослідження АТ не був контрольованим у 3664 пацієнтів (30%), а після 6 місяців лікування така ситуація спостерігалась лише в 130 випадках (1%). Позитивний вплив лікування комбінацією фіксованих доз на АТ і ЧСС підтверджено для всіх груп пацієнтів за ІМТ. Дані про переваги лікування доступні щодо 7982 учасників, серед яких 7184 (90%) зазначили, що віддають перевагу лікуванню фіксованою комбінацією.

Побічні явища

Як зазначають дослідники, загалом було зареєстровано 101 випадок розвитку

побічних реакцій. Найнеприятливішими подіями були: периферичний набряк, набряк суглобів, брадикардія, запаморочення, головний біль (Gradman et al., 2010; Wellstein et al., 1986). Тільки вісім несприятливих подій мали серйозний характер: три випадки фібриляції передсердь; два – серцевої недостатності та по одному – цереброваскулярної недостатності, ангіоневротичного набряку і травми голови, що призвела до смерті (не пов'язана з лікуванням). Лише 9 із 12 424 пацієнтів (0,07%) припинили дослідження через побічні ефекти. Комбінацію фіксованої дози бісопрололу і амлодипіну пацієнти переносили добре.

Обговорення

За тривалого лікування хронічних захворювань, як-от АГ, комплаєнтність пацієнтів є доволі серйозною проблемою. Такі пацієнти часто не контролюють АТ, оскільки не отримують клінічної відповіді на фармакологічну терапію (Shirure et al., 2012). Це особливо актуально для осіб, які потребують застосування значної кількості засобів, наприклад комбінації препаратів для лікування АГ та інших розладів. З іншого боку, суворий контроль АТ має вирішальне значення для зниження ризику СС-захворювань і СС-подій, особливо в пацієнтів з АГ та додатковими чинниками ризику (наприклад, ЦД II типу). Загальною метою АГТ є мінімізація ризиків, пов'язаних із підвищенням АТ, без негативного впливу на якість життя.

Важливість досягнення цільового АТ в окремих пацієнтів не може бути переоцінена. У великих клінічних

дослідженнях незначні відмінності в лікуванні АТ часто призводять до серйозних відмінностей у клінічній картині. Останні дані також свідчать, що неадекватний контроль АТ є незалежним чинником ризику розвитку ЦД у хворих на АГ (Hostalek et al., 2015).

Однією з переваг застосування комбінації фіксованих доз бісопрололу й амлодипіну є зменшення кількості таблеток, які потрібно приймати. Тому можна припустити, що призначення препаратів комбінації фіксованих доз покращить комплаєнтність пацієнтів щодо лікування (Mehta et al., 2005; Rana et al., 2008).

Метааналіз дев'яти порівняльних досліджень підтвердив у 26% випадків підвищення прихильності пацієнтів, які отримували комбінацію фіксованих доз (Hostalek et al., 2016). Зокрема, перші аналізи популяції пацієнтів із Польщі в цьому дослідженні вже продемонстрували відмінну прихильність пацієнтів до лікування комбінацією фіксованих доз бісопрололу і амлодипіну, а також сприятливий вплив на показники АТ, пульсового тиску і ЧСС (Mehta et al., 2005; Hostalek et al., 2015).

Висновки

Наведені дані підкріплюють попередні висновки (Dezii, 2000). Зважаючи на розмір вибірки (понад 12 тис. пацієнтів із Європейських країн), це багаточислове дослідження є репрезентативним, що охоплює широкий діапазон вікових груп. Власне, 22% учасників були віком менше 50 років і 16% – старше 70 років. Більшість пацієнтів, які страждали від

Довідка «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України представником комбінації фіксованих доз амлодипіну/бісопрололу в зручних дозуваннях є препарат Алотендин (ALOTENDIN®) виробництва ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС (Угорщина). Така комбінація дає змогу підвищити антигіпертензивну і антиангінальну ефективність завдяки комплементарному механізму дії двох активних речовин: вазоселективного блокатора кальцієвих каналів амлодипіну (знижує периферичний опір) і кардіоселективного β-блокатора бісопрололу (знижує серцевий викид).

високого АТ, були віком 50–70 років. У цій популяції на початку дослідження в 30% осіб АТ був неконтрольованим. Зниження показників САТ і ДАТ під час дослідження було клінічно значущим. Принаймні частково це може бути пов'язано з хорошою або дуже хорошою прихильністю (99%) пацієнтів до лікування фіксованою комбінацією. Те саме стосується пульсового тиску і ЧСС.

Високе визнання комбінації фіксованих доз серед учасників також продемонстрував той факт, що 90% пацієнтів наприкінці дослідження віддали перевагу саме поєднанню фіксованих доз перед вільною комбінацією. У пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, також виявлено задовільні показники контролю АТ під час лікування комбінацією фіксованих доз, що має вирішальне значення для зниження ризику несприятливих СС-подій.

Підготувала Ольга Загора



Алотендин

БІСОПРОЛОЛ + АМЛОДИПІН

Показання:

- Артеріальна гіпертензія
- Хронічна стабільна стенокардія



Показання. Артеріальна гіпертензія; хронічна стабільна стенокардія, як замісна терапія у пацієнтів, у яких артеріальний тиск та/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється одночасним застосуванням бісопрололу та амлодипіну у тих самих дозуваннях. **Спосіб застосування та дози:** 1 таблетка на добу, бажано вранці незалежно від прийому їжі. Максимальна доза — 10 мг бісопрололу та 10 мг амлодипіну на добу. **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. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. **Р.П.** № UA /11609/01/01, № UA /11609/01/03, № UA /11609/01/04. Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-Г. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

