

Є. П. Свіщенко

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», Київ

Фіксована комбінація Тіара Тріо®: раціональний вибір у лікуванні пацієнта з артеріальною гіпертензією

Трикомпонентна терапія артеріальної гіпертензії

Згідно з узгодженими рекомендаціями при веденні пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) застосування комбінованої терапії визнано пріоритетною лікувальною стратегією (Chobanian A.V. et al., 2003; European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee, 2003). Це, перш за все, стосується хворих на АГ II–III ступеня тяжкості, в яких монотерапія не дозволяє досягти цільових рівнів артеріального тиску (АТ). Комбінована терапія нівелює чи згладжує негативні ефекти впливу окремих антигіпертензивних лікарських засобів, знижуючи ризик розвитку контррегуляторних реакцій, які часто виникають при тривалій монотерапії одним препаратом. Така терапевтична стратегія знайшла відображення і в українських протоколах надання медичної допомоги хворим на АГ: за наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24.05.2012 р. № 384 лікування пацієнтів з АТ >160/100 мм рт. ст. (АГ II–III ступеня) необхідно розпочинати з комбінованої терапії із застосуванням препаратів першої лінії. Проте навіть при застосуванні двох антигіпертензивних препаратів цільовий рівень АТ досягається далеко не у всіх випадках. В таких умовах кількість лікарських засобів збільшують до 3–4, звертаються до препаратів другої лінії антигіпертензивної терапії.

Сьогодні Управлінням з контролю за якістю лікарських препаратів і харчових продуктів США (US Food and Drug Administration — FDA) схвалено такі трикомпонентні фіксовані комбінації антигіпертензивних лікарських засобів в одній таблетці, що містять антагоніст ангіотензину II:

- валсартан, амлодипін та гідрохлортіазид (квітень 2009 р.);
- олмесартан, амлодипін та гідрохлортіазид (липень 2010 р.);
- аліскірен, амлодипін та гідрохлортіазид (серпень 2010 р.).

Підставою для цього стала повна відповідність даних доказової бази препаратів із трикомпонентною комбінацією вимогам FDA. Із трьох схвалених комбінацій в Україні зареєстрована лише перша: валсартан, амлодипін та гідрохлортіазид.

У 2008 і 2009 р. опубліковано результати двох рандомізованих клінічних досліджень: Ex-FAST (Exforge in Failure After Single Therapy) та Ex-STAND (Exforge Evaluation in

Stage Two Hypertensives of African Descent), які продемонстрували високий рівень контролю АТ на тлі терапії комбінацією валсартан, амлодипін і гідрохлортіазид. У цих дослідженнях пацієнтам, у яких не вдалося досягнути цільового рівня АТ при застосуванні комбінації валсартану з амлодипіном, до терапії додавали гідрохлортіазид (Alleman Y. et al., 2008; Flack J.M. et al., 2009; Кобалава Ж.Д. і соавт., 2011а).

У проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні D.A. Calhoun та співавтори (2009) оцінювали ефективність і безпеку щоденного одноразового застосування трикомпонентної комбінації порівняно із трьома варіантами двокомпонентної терапії (5 мг амлодипіну з 160 мг валсартану, 160 мг валсартану з 12,5 мг гідрохлортіазиду, 5 мг амлодипіну з 12,5 мг гідрохлортіазиду). У дослідження включили 2271 пацієнта із АГ II ступеня (вихідний середній АТ становив 170/107 мм рт. ст.), яких рандомізували на 4 групи для прийому трикомпонентної комбінації або трьох варіантів двокомпонентної терапії. Загальна тривалість активної терапії становила 8 тиж. Пацієнти, рандомізовані у групу трикомпонентної терапії, протягом 1-го тижня отримували комбінацію валсартан/гідрохлортіазид (160/12,5 мг) з подальшим додаванням 5 мг амлодипіну. Після 2 тиж активної терапії дози всіх компонентів чотирьох комбінованих режимів подвоювали. Уже через 2 тиж у групі пацієнтів, які отримували трикомпонентну терапію, реєстрували достовірне зниження рівня АТ (денного, нічного та добового) (Calhoun D.A. et al., 2009; Lacourcière Y. et al., 2011; Кобалава Ж.Д. і соавт., 2011б).

В Україні зазначена трикомпонентна комбінація представлена оригінальним препаратом, а з квітня 2016 р. — також препаратом ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» Тіара Тріо®.

Переваги комбінації Тіара Тріо®. Вплив препарату на патогенез АГ

Тіара Тріо® — поєднання антагоніста кальцію амлодипіну (5/10 мг), антагоніста ангіотензину II валсартану (160 мг) та тiazидного діуретика гідрохлортіазиду (12,5 мг). Застосування препарату у пацієнтів з АГ дозволяє діяти на три ланки патогенезу захворювання, впливаючи на:

- гладкі м'язи судини, зменшуючи їх тонус (амлодипін);

- ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, блокуючи рецептори підтипу AT₁ (валсартан);
- дистальні звивисті каналці нирок, збільшуючи виділення натрію і води (гідрохлортіазид);

Амлодипін реалізує свої ефекти через пряму релаксаційну дію на гладкі м'язи судини і як наслідок — зниження резистентності периферичних судин та рівня АТ. Валсартан впливає на AT₁-рецептори до ангіотензину II, сприяє зниженню АТ без змін частоти серцевих скорочень. Гідрохлортіазид інгібує переносники Na⁺ і Cl⁻, безпосередньо посилюючи їх екскрецію та опосередковано зменшуючи об'єм плазми крові з подальшим підвищенням рівня реніну в ній, виділення K⁺ із сечею через збільшення секреції альдостерону, а також зниженням K⁺ у плазмі крові.

Поєднання трьох представників різних груп антигіпертензивної терапії зменшує можливі надмірні патогенетичні ефекти кожного з них. Валсартан, який входить до складу препарату, нівелює надмірну вазодилатацію периферичних артерій, спричинену застосуванням амлодипіну. Оскільки останній не зумовлює розширення вен, відбувається збільшення градієнта тиску артеріоли/венули і затримка рідини в нижніх кінцівках — їх набряк. Включення валсартану в антигіпертензивну комбінацію дозволяє усунути цей ефект, оскільки він зумовлює веноділативний вплив.

Слід зазначити що препарати, які входять до складу Тіари Тріо, сприяють зворотньому розвитку структурних змін серця і судин, зумовлених АГ: валсартан ефективно зменшує гіпертрофію лівого шлуночка і значною мірою усуває патологічне ремоделювання судинної стінки. Таку ж дію виявляє амлодипін.

Кому показана фіксована комбінація?

Враховуючи потужний синергічний ефект компонентів препарату, Тіару Тріо можна застосовувати як стартову терапію у пацієнтів із офісним АТ ≥180/110 мм рт. ст. Проте цей рівень АТ має бути підтверджений результатами багаторазового вимірювання АТ для виключення ситуації, коли такий рівень АТ є випадковим, ситуаційно зумовленим. Якщо рівень АТ <180/110 мм рт. ст., препарат Тіара Тріо® необхідно застосовувати при неефективності подвійної антигіпертензивної терапії. При цьому застосу-

вання препарату Тіара Тріо® дозволяє досягнути 24-годинного контролю АТ.

Препарат можна призначати особам, у яких причиною АГ є погіршення функції нирок або збільшення об'єму циркулюючої крові, у пацієнтів із високою активністю ренін-ангіотензинової і симпатно-адреналової систем.

Застосування зазначеної фіксованої трикомпонентної комбінації допомагає при верифікації резистентної АГ. Часто причиною встановлення такого діагнозу є недостатня прихильність пацієнта до лікування: нерегулярне застосування призначених препаратів, їх прийом у різних дозах чи в різний час. Все це стає причиною нижчої за очікувану ефективності терапії. Поганий комплаєнс можна пояснити необхідністю прийому декількох різних препаратів. Можливість призначення фіксованої комбінації, в якій поєднано ефекти кількох лікарських засобів у одній таблетці, допомагає покращити прихильність пацієнта до терапії та виділити категорію осіб із істинно резистентною АГ. Зазвичай після 1 міс застосування препарату АТ цих пацієнтів нормалізується, а за відсутності нормалізації пацієнту можна встановлювати діагноз резистентної АГ та проводити пошук причин її виникнення.

Рекомендації щодо застосування препарату Тіара Тріо®

Препарат застосовують у дозі 1 таблетка на добу, незалежно від прийому їжі, бажано вранці. Проте вибір дози амлодипіну (5 чи 10 мг) залежить від рівня АТ. Пацієнтам із АТ $\geq 180/110$ мм рт. ст. рекомендовано призначити зазначену фіксовану комбінацію із вмістом амлодипіну 10 мг, проте за умови історії виникнення набряків при попередньому застосуванні амлодипіну стартова доза препарату може бути знижена. Максимальні рекомендовані дози становлять 10 мг амлодипіну, 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортиазиду (2 таблетки Тіара Тріо®, кожна з яких містить 5 мг амлодипіну).

За умови переходу пацієнта на препарат Тіара Тріо® з іншої антигіпертензивної схеми необхідно повністю відмінити попередню терапію та призначити фіксовану комбінацію в дозі 1 таблетка 1 раз на добу. Ефект від застосування настає уже в перші дні лікування, досягає максимуму через 2–4 тиж, при його відсутності рекомендоване додаткове призначення спіронолактону в дозі 25–50 мг/добу (наприклад Спіронолактон-Дарниця), можна також застосовувати доксазозин чи інший препарат другої лінії лікування АГ.

Для препарату Тіара Тріо® характерне наростання ефекту з часом, тому ініціально може виникнути необхідність у додатковому призначенні валсартану в дозі 160 мг, який рекомендовано приймати ввечері. Проте з часом (орієнтовно через 1–2 тиж) така необхідність зникає: відбувається досягнення максимального ефекту від застосування препарату, що дозволяє лікареві відмінити додатковий прийом валсартану. Оскільки прийом препарату зумовлює поступове зворотне ремоделювання судин, в резуль-

таті тривалого лікування може з'явитися можливість зниження дози препарату.

Дослідження ефективності та безпеки препарату Тіара Тріо®

За дорученням Фармкомітету України перед проходженням державної реєстрації препарату Тіара Тріо® його ефективність і безпеку перевірено в ході багаточентрового дослідження, яке проходило в тому числі на базі ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України».

Мета дослідження — оцінка ефективності, безпеки та еквівалентності препарату Тіара Тріо® оригінальному препарату, до складу якого входять такі ж самі компоненти (10 мг амлодипіну, 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду), при лікуванні пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II–III ступеня тяжкості.

У дослідженні брали участь 90 пацієнтів із ГХ: 45 пацієнтів основної групи, яким призначали препарат Тіара Тріо®, та 45 контрольної — референтний оригінальний препарат. Критерієм включення була наявність у пацієнта ГХ II–III ступеня з рівнем АТ $\geq 160/100$ мм рт. ст., встановленим наприкінці 3-денного безмедикаментозного періоду, або рівень діастолічного АТ > 95 мм рт. ст. Усім пацієнтам призначали препарат (оригінальний або генерик) в дозі 1 таблетка 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Курс лікування становив 28 днів, протягом яких пацієнт відвідував лікаря 7 разів.

По завершенні періоду дослідження рівень офісного систолічного АТ в основній групі знизився на 40,49 мм рт. ст., діастолічного АТ — на 2,74 мм рт. ст. порівняно із 37,89 і 19,94 мм рт. ст. відповідно у контрольній групі: в обох групах відзначали статистично значуще зниження АТ. Найбільш виражене статистично значуще зниження рівня офісного систолічного АТ (35,5 мм рт. ст. в основній групі і 32,62 мм рт. ст. — в контрольній) та офісного діастолічного АТ (19,7 і 14,64 мм рт. ст. відповідно) відзначали на 4-му візиті (7-й день) порівняно із 3-м візитом. У 81,4% пацієнтів основної та 75,6% контрольної груп по завершенні дослідження вдалося досягнути цільового рівня АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.), при цьому різниця цільових рівнів у двох групах була статистично незначуща. У 97,7% пацієнтів основної та у 95,6% контрольної груп встановлене зниження систолічного та діастолічного АТ на ≥ 10 і ≥ 5 мм рт. ст. відповідно на 7-му порівняно із 3-м візитом. Також виявлене статистично значуще зниження добового, денного та нічного систолічного і діастолічного АТ, їх варіабельності в основній та контрольній групах після закінчення курсу лікування порівняно з показниками на 3-му візиті. В ході роботи статистично значущого впливу досліджуваного та референтного препаратів на добовий, денний та нічний рівень частоти серцевих скорочень не визначено.

За результатами загального аналізу крові та сечі, біохімічного аналізу крові, під час курсу лікування у пацієнтів основної

і контрольної груп не виявляли негативного впливу препаратів. У 2-х пацієнтів основної групи зареєстровано побічні явища (підвищення рівня креатиніну, короткочасний слабовиражений біль у животі), як і у двох пацієнтів контрольної групи (підвищення рівня сечової кислоти, слабка одноразова діарея).

Таким чином, результати дослідження свідчать про еквівалентність генеричного препарату Тіара Тріо® оригінальному як за ефективністю зниження АТ у пацієнтів з ГХ II–III ступеня тяжкості, так і за його безпекою.

Список використаної літератури

Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Троицкая Е.А. (2011a) Комбинированная терапия артериальной гипертензии: роль трехкомпонентных комбинаций. Кардиология, 6: 84–90.

Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Троицкая Е.А. (2011b) Место трехкомпонентной терапии в лечении артериальной гипертензии: эффективность комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид. РМЖ, 4: 271–274.

МОЗ України (2012) Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» (https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html).

Alleman Y., Fraile B., Lambert M. et al. (2008) Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. J. Clin. Hypertens (Greenwich), 10(3): 185–194.

Calhoun D.A., Lacourcière Y., Chiang Y.T., Glazer R.D. (2009) Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. Hypertension, 54(1): 32–39.

Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension, 42(6): 1206–1252.

European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee (2003) 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens., 21(6): 1011–1053.

Flack J.M., Calhoun D.A., Satlin L. et al. (2009) Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study. J. Hum. Hypertens., 23(7): 479–489.

Lacourcière Y., Crikelaire N., Glazer R.D. et al. (2011) 24-Hour ambulatory blood pressure control with triple-therapy amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. J. Hum. Hypertens., 25(10): 615–622.

Адреса для листування:

Свищенко Євгенія Петрівна
252151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»,
відділ гіпертонічної хвороби

Одержано 29.06.2016