

Еволюція антигіпертензивної терапії. Час нових фіксованих комбінацій

О.І. ЖАРИНОВ, д. мед. н., професор

/Національна медична академія
післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, Київ/

Резюме

Эволюция антигипертензивной терапии. Время новых фиксированных комбинаций

О.И. Жаринов

Комбинированная терапия признана в современных рекомендациях приоритетным направлением медикаментозного лечения артериальной гипертензии. Некоторые комбинации антигипертензивных средств имеют специфические преимущества с точки зрения органопротекторных свойств или уменьшения вероятности побочных эффектов отдельных препаратов. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина позволяет усиливать фармакодинамические эффекты обоих компонентов и обеспечивает мощный эффект снижения артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, бисопролол, амлодипин, Алотендин

Summary

Evolution of Antihypertensive Therapy. Time of the New Fixed Combinations

O.J. Zharinov

The combined therapy is acknowledged in modern recommendations as priority direction of medication treatment of hypertension. Specific advantages have some combinations of antihypertension drugs from point of organoprotection or diminishing of side effects probability of drugs. The fixed combination of bisoprolol and amlodipine allows intensify pharmacodynamic effects of both components and provides the powerful hypotensive effect.

Key words: hypertension, combined therapy, bisoprolol, amlodipine, Alotendin

Очевидна особливість сучасної еволюції медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії (АГ) – зростання ролі комбінованої антигіпертензивної терапії. Це зумовлено, з одного боку, переконливими доказами ролі АГ як потужного фактора ризику виникнення серцево-судинних ускладнень, з іншого – недостатнім контролем рівня артеріального тиску (АТ) у більшості пацієнтів у різних регіонах світу, зокрема, у країнах Центральної і Східної Європи (рис. 1) [6]. Ключовою передумовою для зменшення ймовірності ускладнень АГ є досягнення цільових рівнів АТ, що, в свою чергу, зумовлює часту потребу в поєднанні антигіпертензивних засобів. Відтак, комбінована терапія визнана в сучасних узгоджених рекомендаціях пріоритетним напрямом медикаментозного лікування АГ [2, 11].

Розуміння причин низької ефективності лікування АГ та потенційних переваг комбінованої терапії зумовило суттєві зміни структури призначених антигіпертензивних засобів. Епоха монотерапії залишилася позаду, і на порядку денному наукових досліджень та клінічної практики постало питання вибору найбільш ефективних поєднань препаратів, причому в багатьох випадках – від початку медикаментозної терапії. Поява сучасних фіксованих комбінацій дозволила значно швидше, порівняно з монотерапією, знижувати рівень АТ, зменшити кількість застосованих лікарських форм, доз

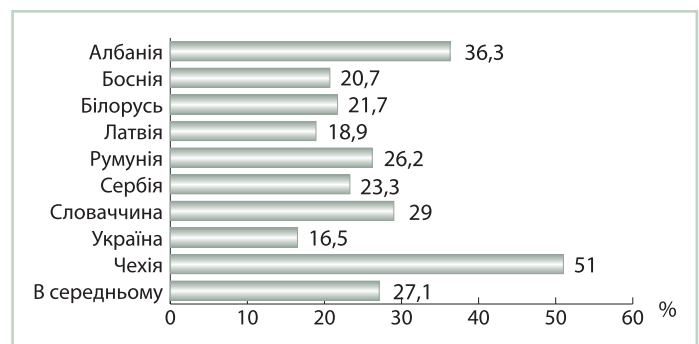


Рис. 1. Частота досягнення цільових показників артеріального тиску серед лікованих пацієнтів з артеріальною гіпертензією в оглядовому дослідженні BP-CARE (адаптовано за [6])

окремих компонентів та покращити прихильність пацієнтів до лікування АГ. На цей час у клінічній практиці доступними є поєднання майже всіх груп так званих «препаратів першої лінії». Водночас вибір фіксованих комбінацій не може бути емпіричним та суттєво залежить від специфічних показань і протипоказань до призначення окремих компонентів цих лікарських форм.

Алотендин

АМЛОДИПИН+БИСОПРОЛОЛ

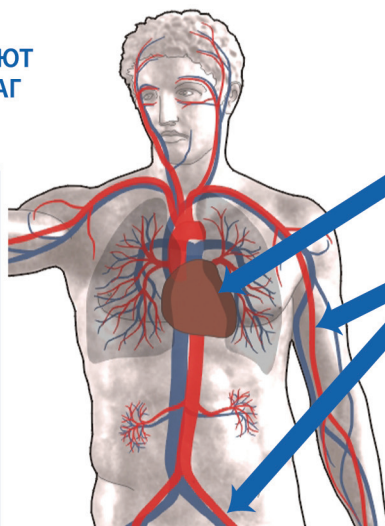
Двойной контроль
гипертензии



Первая фиксированная комбинация самого используемого β-блокатора и блокатора Са-каналов

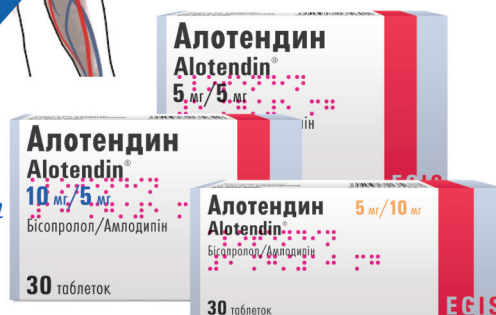
АМЛОДИПИН И БИСОПРОЛОЛ ДЕЙСТВУЮТ НА РАЗНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА АГ

Оптимальная доза для каждого	
	5 мг бисопролола 5 мг амлодипина
	10 мг бисопролола 5 мг амлодипина
	5 мг бисопролола 10 мг амлодипина



БИСОПРОЛОЛ
(УРЕЖЕНИЕ ЧСС, УМЕНЬШЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА)

АМЛОДИПИН
(СНИЖЕНИЕ ОПСС И ПОСТНАГРУЗКИ, РАСШИРЕНИЕ АРТЕРИЙ)



Алотендин – взаимодополняющая комбинация амлодипина и бисопролола для больных со стенокардией на фоне АГ

Возможные побочные реакции.

Амлодипин: в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с АГ и стенокардией чаще возникали такие побочные реакции: головная боль, отеки (особенно в области голеней), повышенная усталость, сонливость, тошнота, боль в животе, приливы, ощущение сердцебиения, головокружение.

Бисопролол: брадикардия, нарушение AV-проводимости, усиление признаков сердечной недостаточности.*

* Для получения более детальной информации, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому использованию препарата.

Отпускается по рецепту врача. Информация для профессиональной деятельности врачей и фармацевтов.

РС № UA/11609/01/01, № UA/11609/01/03, № UA/11609/01/04

Производитель: ОАО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД ЭГИС, EGIS PLC.

Представительство в Украине: Украина, Киев, ул. Дегтяревская, 27Т.

Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38

EGIS

Послідовне призначення антигіпертензивних засобів

Один з основних наслідків класичного дослідження HOT полягав у доведенні того факту, що стандартизована комбінована антигіпертензивна терапія із застосуванням сучасних засобів зниження АТ дає змогу досягнути цільових показників діастолічного АТ у переважній більшості пацієнтів [7]. Чим агресивнішими були завдання щодо досягнення цільових показників діастолічного АТ (менше 90, 85 чи 80 мм рт.ст.), тим більшим був відсоток пацієнтів, які одночасно отримували два або більше препаратів з фармакологічних груп антагоністів кальцію (їх за протоколом дослідження призначали першими), інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокаторів β-адренорецепторів і діуретиків (таблиця). В іншому великому дослідженні ASCOT-BPLA майже 80% пацієнтів приймали два або більше препаратів наприкінці періоду спостереження [5]. За даними мета-аналізу 42 досліджень за участі близько 11 тисяч пацієнтів з АГ комбінація двох антигіпертензивних засобів з різних класів забезпечує приблизно в 5 разів більше додаткове зниження АТ порівняно з подвоєнням дози першого застосованого препарату [12]. Не дивно, що в рекомендаціях JNC-7 американські експерти зазначили доцільність призначення двох або більше препаратів для досягнення контролю рівня АТ у більшості пацієнтів з АГ. Аналогічне положення містилося в останніх європейських рекомендаціях та їх оновленні 2009 року [10, 11].

Таблиця. Цільові рівні діастолічного артеріального тиску і частота застосування різних антигіпертензивних засобів наприкінці періоду спостереження в дослідженні HOT [7]

Препарати	Цільовий ДАТ, %		
	≤90 мм рт.ст.	≤85 мм рт.ст.	≤80 мм рт.ст.
Антагоністи кальцію	77	78	79
ІАПФ	35	42	45
Блокатори β-адренорецепторів	25	28	32
Діуретики	19	22	24

Примітки: ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

Підґрунтям для призначення другого і наступних препаратів є недостатнє зниження АТ на фоні монотерапії, потенційна можливість підвищення ефективності лікування через альтернативні механізми, усунення активації контррегуляторних факторів, а також зменшення ймовірності виникнення побічних ефектів. Традиційна стратегія антигіпертензивної терапії полягає у послідовному призначенні препаратів з різних фармакологічних груп. Якщо один препарат виявляється недостатньо ефективним, додають другий, тоді як за повної відсутності «відповіді» на лікування прийом першого препарату взагалі припиняють і застосовують інший. Переваги такого підходу – можливість оцінки ефективності кожного окремого препарату, диференціація причини побічних ефектів та їх своєчасна корекція. Крім того, деякі комбінації антигіпертензивних засобів мають специфічні переваги з огляду на органопротекторні властивості або зменшення ймовірності побічних ефектів окремих препаратів.

У перших узгоджених американських настановах JNC-I (1977) антигіпертензивну терапію рекомендували розпочинати з тіазидових діуретиків, а при їх недостатній ефективності – призначати засоби другого (резерпін, клонідин, пропранолол), третього (гідралазін) і четвертого (гангліоблокатори) кроків. Ця стратегія комбінованої терапії була ефективно випробувана у класичних дослідженнях Адміністрації ветеранів (1967, 1970), які вперше довели принципову доцільність тривалого лікування АГ для запобігання її ускладненням [9]. У подальшому перелік препаратів «першої лінії» істотно змінився. Тактика їх послідовного призначення стала більш вільною, а рекомендації щодо комбінованої антигіпертензивної терапії переважно обмежувалися визначенням доцільності поєднання двох препаратів з різних фармакологічних груп між собою. Згідно з Європейськими рекомендаціями 2007 року вибір оптимального антигіпертензивного засобу є індивідуалізованим [11]. Натомість, у рекомендаціях JNC-VII (2003), подібно до перших американських настанов, перевагу на початку антигіпертензивної терапії віддавали діуретикам [2]. Справді, до 2008 року в жодному з проведених досліджень, у тому числі найбільшому за обсягом дослідженні ALLHAT, діуретики не поступилися препаратам з інших фармакологічних груп за впливом на серцево-судинні ускладнення АГ у пацієнтів з додатковими факторами ризику [1]. І лише дослідження ACCOMPLISH (в якому, щоправда, випробовували фіксовані комбінації ІАПФ з діуретиками і антагоністами кальцію) породило сумніви щодо обов'язковості першочергового призначення тіазидових діуретиків пацієнтам з АГ [8].

Звичайно, послідовний добір антигіпертензивної терапії має певні недоліки. Він вимагає досить частих візитів до лікаря, і нерідко до досягнення бажаного ефекту проходить тривалий проміжок часу. Забезпечити впевненість у успіху лікування може лише відносно швидке досягнення антигіпертензивного ефекту, навіть якщо для цього потрібно застосувати більше одного препарату.

Фіксовані комбінації

У рекомендаціях JNC-VII (2003) [2] застосування фіксованих комбінацій вперше допускатися від самого початку антигіпертензивної терапії, коли ймовірність ефекту монотерапії недостатня, насамперед – у пацієнтів з АГ 2-го ступеня (АТ понад 160/100 мм рт.ст.). Ця ідея не була новою, оскільки на час підготовки згаданого документу вже протягом кількох десятиліть використовувалися комбіновані препарати на основі резерпіну. Втім, з огляду на критерії ефективності і переносності ці препарати вже не відповідали вимогам до сучасних антигіпертензивних засобів, тому не дивно, що частота їх застосування протягом останніх років істотно зменшилася. З іншого боку, в розвинутих країнах 15–20 років тому стали широко застосовувати комбіновані антигіпертензивні препарати, компоненти яких входили до переліку засобів «першої лінії».

Перелік можливих варіантів фіксованих комбінацій поступово розширювався. Крім найбільш поширеного фіксованого поєднання ІАПФ і діуретиків, протягом останнього десятиліття у клінічній практиці стали часто призначати патогенетично виправдані комбінації сартанів і діуретиків, антагоністів кальцію і блокаторів β-адренорецепторів, антагоністів кальцію та ІАПФ, антагоністів

кальцію і сартанів, антагоністів кальцію і діуретиків. Вказані фіксовані комбінації дозволяють потенціювати дію обох препаратів і забезпечити стійке збереження антигіпертензивного ефекту, а також зменшити небезпеку несприятливих метаболічних змін. Крім того, це дає змогу спростити режим прийому препаратів, відтак – підвищити прихильність хворих до тривалого лікування АГ. У багатьох випадках при цьому можна обмежитися субтерапевтичними дозами окремих компонентів фіксованої комбінації (зокрема діуретиків), що сприяє безпеці лікування без втрати терапевтичного ефекту. Наголосимо, що всі вказані варіанти комбінацій були успішно випробувані у великих контрольованих дослідженнях і тому рекомендовані Європейським товариством гіпертензії для клінічного застосування (рис. 2) [11]. І лише щодо фіксованої комбінації блокаторів β-адренорецепторів і діуретиків, незважаючи на успішний досвід її використання в контрольованих дослідженнях 1990-х років, сьогодні існують певні перестороги. Переважно вони зумовлені результатами дослідження LIFE (у якому базисна терапія лосартаном виявилася більш ефективною порівняно з атенололом, причому в обох групах за необхідності допускалося подальше призначення гідрохлоротиазиду), а також можливістю збільшення частоти виникнення цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів з вихідними метаболічними порушеннями при поєднанні блокаторів β-адренорецепторів і тiazидових діуретиків [4].

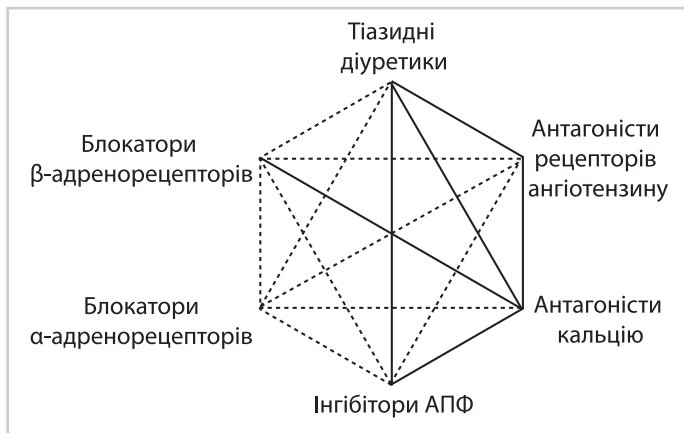


Рис. 2. Комбінації, яким варто надавати перевагу в загальній популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією, позначені суцільними лініями. Комбінації, ефективність яких доведена у контрольованих дослідженнях, вказані переривчастими лініями [11]

Фіксована комбінація бісопрололу та амлодипіну

Нещодавно в Україні вперше з'явилася фіксована комбінація препаратів з груп блокаторів β-адренорецепторів і антагоністів кальцію (бісопрололу й амлодипіну) виробництва угорської фармацевтичної компанії Egis – Алотендин. Така комбінація виправдана завдяки поєднанню дії на серце та артерії, потенціювання антигіпертензивного та антиішемічного ефектів обох компонентів, які дуже часто застосовуються в сучасному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та АГ. Амлодипін

забезпечує зниження АТ через дилатацію артеріол, тоді як бісопролол блокує адренергічні рецептори, зменшує частоту серцевих скорочень, серцевий викид і утворення реніну в нирках. Призначення фіксованої комбінації супроводжується меншою кількістю побічних ефектів, характерних для її компонентів (тахікардії та брадикардії, порушень периферичного кровообігу, бронхоспазму). Обидва компоненти комбінації мають суттєві фармакологічні (насамперед, фармакокінетичні) переваги і не випадково тривало залишаються лідерами щодо частоти клінічного застосування порівняно з іншими представниками груп блокаторів β-адренорецепторів і антагоністів кальцію. Застосування Алотендину є найбільш доцільним у пацієнтів з поєднанням АГ і хронічної ІХС. Втім, фіксована комбінація бісопрололу й амлодипіну може бути корисною також у пацієнтів з АГ 2–3-го ступеня та іншими супутніми хворобами.

Серед доступних блокаторів β-адренорецепторів бісопролол найчастіше застосовується для лікування ІХС і АГ. Це сучасний високоселективний блокатор β-адренорецепторів, який характеризується метаболічною безпекою, не має внутрішньої симпатоміметичної активності, є ліпофільним, забезпечує антигіпертензивний і антиішемічний ефекти протягом доби при одноразовому прийомі, має переконливі докази ефективності у хворих з ІХС і серцевою недостатністю. Завдяки блокаді симпатичних впливів на серце бісопролол забезпечує додаткову кардіопротекторну дію, зокрема, зменшує частоту випадків раптової кардіальної смерті (дослідження CIBIS-II) [3]. Натомість, амлодипін – еталонний дигідропіридиновий антагоніст кальцію тривалої дії, якому притаманний виражений дозозалежний, незмінний в осіб різного віку, статі та етнічності антигіпертензивний ефект. Ефективність амлодипіну у хворих з АГ переконливо доведена у численних контрольованих дослідженнях (VALUE, ALLHAT, ASCOT, ACCOMPLISH) за участі десятків тисяч пацієнтів [10, 11]. Наголосимо, що в жодному з проведених досліджень амлодипін принаймні не поступився препаратам порівняння за впливом на «жорсткі» кінцеві точки. Цей препарат є беззаперечним лідером з позицій доказової медицини не лише серед антагоністів кальцію, а й загалом серед сучасних антигіпертензивних засобів.

Алотендин зареєстрований в Україні у чотирьох дозуваннях діючих речовин бісопрололу й амлодипіну (5/5, 5/10, 10/5 і 10/10 мг). Наявність кількох варіантів дозування забезпечує різноманітні можливості для початку антигіпертензивної терапії з фіксованої комбінації та, відтак, сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до лікування.

Висновки

Комбінована антигіпертензивна терапія необхідна для досягнення цільових показників АТ у більшості пацієнтів з АГ. Застосування фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів – безпечний і прагматичний шлях до більш швидкого досягнення цільових рівнів АТ порівняно з монотерапією, зменшення кількості побічних ефектів та забезпечення високої прихильності пацієнтів до лікування. Фіксована комбінація бісопрололу й амлодипіну дозволяє потенціювати фармакодинамічні ефекти обох компонентів і забезпечує потужний ефект зниження АТ.

Література

1. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *J. Am. Med. Assoc.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.
2. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al., and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 3560–3572.
3. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 9–13.
4. Dahlof B., Devereaux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
5. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
6. Grassi G., Cifkova R., Laurent S. et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study // *Europ. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 218–225.
7. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.
8. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al., ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2417–2428.
9. Kaplan N.M. Clinical hypertension. 7th edition. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. – 638 p.
10. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertension.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2151–2158.
11. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
12. Wald D., Law M., Morris J. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis of 11000 participants from 42 trials // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol. 122. – P. 290–300.