

Дж. Мансія, Ф. Реа, Дж. Коррао, Г. Грассі, Італія

# Подвійні фіксовані комбінації як стартова антигіпертензивна терапія

На сьогодні загально визнано, що найважливішою проблемою лікування артеріальної гіпертензії (АГ) є низький контроль артеріального тиску (АТ) у реальній практиці. Цільових рівнів АТ <140/90 мм рт. ст. досягають лише 15-20% загальної світової популяції хворих на АГ; серед осіб, які потребують нижчих цільових рівнів (а такі пацієнти становлять досить велику частку хворих на АГ), показник контролю АТ ще гірший. Недосягнення цільових рівнів АТ асоціюється зі значним підвищенням ризику кардіоваскулярних подій і смерті; низька частота контролю АТ є головним поясненням того, чому АГ залишається провідною причиною смерті у світовій популяції. Своєю чергою, основними перешкодами успішному контролю АТ є низька прихильність до лікування й терапевтична інертність.

## Стратегії, що ґрунтуються на монотерапії

Нині доступна велика кількість антигіпертензивних препаратів, здатних ефективно знижувати АТ. У клінічних дослідженнях при застосуванні в монотерапії чи в комбінації ці препарати можуть контролювати АТ у переважній більшості пацієнтів з АГ, крім 5-10% осіб із резистентною АГ. Отже, проблема незадовільного контролю АТ у реальному житті зумовлена не відсутністю ефективних препаратів, а іншими факторами, що заважають реалізації терапевтичного потенціалу ліків. Як наголошується в чинних рекомендаціях Європейського товариства кардіології та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018), найважливішим таким фактором можуть бути стратегії лікування, рекомендовані в минулому, через їх фокусування на стартовій монотерапії.

➔ **Монотерапія з підвищенням дози.** Перші настанови з лікування АГ, створені наприкінці 1970-х – на початку 1980-х років, радили повністю використовувати АТ-знижувальний потенціал монотерапії шляхом поступового підвищення дози початково призначеного препарату, аж поки АТ більше не знижуватиметься. Утім, на сьогодні доведено, що поступове підвищення дози препарату хоча й може дещо посилити зниження АТ, але при цьому значно збільшує ймовірність побічних ефектів, особливо при застосуванні діуретиків, β-блокаторів або блокаторів кальцевих каналів. Оскільки, поперше, побічні ефекти є найчастішою причиною припинення лікування, а по-друге, припинення лікування асоціюється з підвищенням кардіоваскулярного ризику, ця терапевтична стратегія вже не розглядалася в подальших настановах і сьогодні не застосовується у веденні АГ навіть в окремих групах пацієнтів.

➔ **Послідовна монотерапія.** Формально послідовна монотерапія ніколи не рекомендувалася настановами, але часто використовувалася як початкова стратегія в клінічній практиці. Вона полягає в переведенні з одного препарату в монотерапії на інший у намаганні знайти один лікарський засіб, який контролюватиме підвищений АТ. Це має певний сенс, оскільки в окремого пацієнта ступінь зниження АТ може відрізнятися для різних класів препаратів. Окрім того, зміна однієї монотерапії іншою може знадобитися в разі виникнення серйозних (а в деяких хворих –

навіть легких) побічних ефектів на початково призначений препарат. При цьому послідовна монотерапія потребує багато часу, що може непокоїти пацієнта, зумовлювати втрату довіри до лікаря та, зрештою, припинення лікування. До того ж немає різниці, який препарат або доза препарату застосовуються, – монотерапія не здатна контролювати АТ у багатьох пацієнтів з АГ, її ефективність особливо обмежена у важливих групах пацієнтів, як-от хворі з ізольованою систолічною гіпертензією, ураженням органів-мішеней або цукровим діабетом. Отже, широке застосування стратегії послідовної монотерапії може бути значущою причиною поганого контролю АТ у реальній практиці.

➔ **Покрокова стратегія.** Початкова монотерапія з подальшим додаванням другого, третього або навіть четвертого чи п'ятого препарату, відома як покорова терапія, була головною терапевтичною стратегією, рекомендованою настановами з АГ упродовж останніх двох десятиліть. Ця стратегія має чітке патофізіологічне підґрунтя: по-перше, АГ майже завжди розвивається внаслідок дії декількох факторів, а по-друге, АТ регулюється багатьма механізмами (нервовими, гуморальними, локальними), що працюють узгоджено або один проти одного для зміни чи підтримання певного рівня АТ. Цим пояснюється той факт, що комбінована терапія препаратами різних класів є значно ефективнішою, ніж застосування засобів одного класу. За результатами клінічних досліджень, на монотерапію відповідають лише 40% пацієнтів (і тільки 30% досягають контролю АТ), на 2 препарати – 75-80%, на ≥3 препарати – 90-95% хворих. Проблема полягає в тому, що в контрольованих умовах клінічних досліджень забезпечується висока прихильність до призначеного лікування (й низька терапевтична інертність) у разі покорової стратегії, що дуже відрізняється від реальної практики. Про важливу роль терапевтичної інертності свідчать дані про те, що

в США та країнах Європи більшість пацієнтів з АГ залишаються на монотерапії, що суперечить сучасній рекомендації щодо необхідності комбінованої терапії в 3 із 4 пацієнтів для досягнення контролю АТ.

## Комбінована терапія як початкова стратегія

Американські рекомендації 2003 року та європейські рекомендації 2007 року радили початково призначення 2 антигіпертензивних препаратів лише певним категоріям пацієнтів. Також зазначалося, що застосування комбінованої терапії вже на старті забезпечує більш своєчасний захист у пацієнтів, у яких високий або дуже високий кардіоваскулярний ризик може призводити до виникнення ранніх кардіоваскулярних подій.

Настанови з лікування АГ, нещодавно опубліковані в США та Європі, розширили ці рекомендації й тепер радять розпочинати лікування з комбінації 2 препаратів у більшості пацієнтів з АГ. Це ґрунтується на нових доказах, згідно з якими початкова комбінована терапія не лише збільшує часове вікно для захисту пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком, а й має додаткові короточасні та довгострокові переваги в загальній популяції хворих на АГ. Початкове застосування 2 антигіпертензивних препаратів дає змогу швидше знизити АТ із меншою варіабельністю відповіді між пацієнтами, легше титрувати дози, є зручнішим і частіше досягає успіху. Проте найважливішими є отримані докази, що початкова комбінована терапія забезпечує вирішальні довгострокові переваги в гіпертензивній популяції загалом, зокрема частіше досягнення цільових рівнів АТ через 1 рік від початку лікування та значно нижчу частоту припинення лікування порівняно з монотерапією. Швидша відповідь АТ на початкову комбіновану терапію, ймовірно, пов'язана з позитивним психологічним впливом на пацієнтів, що може підвищувати їхню вмотивованість до продовження лікування.

### Обґрунтування початку лікування АГ з подвійної фіксованої комбінації



- Крайній гіпотензивний ефект порівняно з монотерапією
- Вираженіша залежність ефективності лікування від дози
- Відсутність (або дуже незначне) підвищення епізодів гіпотензії
- Вища ймовірність досягнення контролю АТ
- Краща прихильність пацієнтів до лікування
- Зменшення терапевтичної інертності

## КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



**О.М. Радченко, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького:**

– Двокомпонентну антигіпертензивну терапію як початкове лікування сьогодні розглядають як основу стратегію для більшості пацієнтів з уперше діагностованою АГ. При цьому перевагу віддають саме фіксованим комбінаціям, які забезпечують кращий комплаєнс і є зручнішими в застосуванні.

Рациональні комбінації для початкового лікування складаються з блокатора ренін-ангіотензинової системи (інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину II – БРА) та недигідропіридинового блокатора кальцевих каналів, зазвичай амлодипіну, чи діуретика, як правило, гідрохлортиазиду.

На сьогодні доведено, що ІАПФ і БРА (сартани) мають однакову клінічну ефективність стосовно зниження ризику кардіоваскулярних подій і нефропротекції, але БРА не мають ефекту вислизання та краще переносяться: при їх застосуванні ймовірність побічних ефектів подібна до такої плацебо. Натомість ІАПФ часто спричиняють появу сухого кашлю, через який багато пацієнтів відмовляються від лікування. Відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій, БРА слід розглядати не як альтернативу, а як рівноцінну заміну ІАПФ із кращою переносимістю як додатковою перевагою.

Прикладами двокомпонентних комбінацій, які можуть застосовуватися для початкового й подальшого лікування АГ, є валсартан + амлодипін (Діфорс) і валсартан + гідрохлортиазид (Дюкор), доступні в різних дозуваннях. Валсартан покращує переносимість амлодипіну (зменшується частота набряків) і протидіє зниженню сироваткового рівня калію, котре може зумовити гідрохлортиазид. Ці корисні фармакодинамічні взаємодії, а також супутні захворювання пацієнта варто враховувати, обираючи між двома фіксованими комбінаціями.



Дж. Мансія

Своєю чергою, довгострокове підвищення прихильності до антигіпертензивної терапії асоціюється з прогресивним зменшенням ризику кардіоваскулярних і цереброваскулярних подій, тобто з покращенням прогнозу.

Нещодавно в італійському дослідженні було продемонстровано, що стартова двокомпонентна комбінована терапія ефективно долає терапевтичну інертність. Якщо пацієнтам початково призначали один антигіпертензивний препарат, монотерапія залишалася найчастішим варіантом протягом 3-річного періоду спостереження. Натомість у разі стартового призначення двокомпонентної комбінованої терапії через 3 роки більшість пацієнтів продовжували отримувати комбіновану терапію, що супроводжувалося кращим контролем АТ.

Ще одним важливим питанням є те, чи має початкова двокомпонентна комбінація призначатися у вигляді окремих препаратів або фіксованої комбінації. Є думка, що фіксовані комбінації менш гнучкі в титруванні дози. Проте у великій кількості досліджень було показано, що зменшення кількості таблеток, які пацієнт мусить приймати щодня, асоціюється з покращенням прихильності до лікування незалежного від вихідного кардіоваскулярного ризику, тривалості терапії, супутніх захворювань і віку пацієнта. Ці беззаперечні докази пояснюють, чому всі сучасні рекомендації віддають перевагу фіксованим комбінаціям. Зокрема, настанови ESC/ESH 2018 року для початкового лікування АГ рекомендують призначати двокомпонентні комбінації в одній таблетці з огляду на широкую доступність таких комбінацій (приміром, блокатор ренін-ангіотензинової системи + блокатор кальцевих каналів) із різними дозами компонентів, що покращує гнучкість терапії.

Нещодавно були опубліковані результати 3 досліджень, які використовували медичну базу даних 10 млн жителів Ломбардії (адміністративна область на півночі Італії. – Прим. ред), а отже, вивчали це питання в умовах реальної практики. Виявилось, що серед 2 млн хворих, які перебували на антигіпертензивній терапії, найнижча частота кардіоваскулярних подій спостерігалася в пацієнтів, які розпочинали та продовжували лікування двокомпонентною комбінацією. Це забезпечило зниження ризику госпіталізації з приводу ішемічної хвороби серця, інсульту й серцевої недостатності на 20% порівняно з пацієнтами, котрим початково призначали монотерапію (навіть якщо потім їх перевели на комбіноване лікування).

Отже призначення подвійної комбінації вже на початку антигіпертензивної терапії є раціональною стратегією й рекомендується сучасними міжнародними настановами. Порівняно зі стартовою монотерапією така стратегія має важливі клінічні переваги, серед яких ефективніший контроль АТ і більше зменшення ризику кардіоваскулярних подій. Застосування фіксованих комбінацій замість призначення окремих препаратів сприяє подоланню терапевтичної інертності, значно покращує прихильність пацієнтів до лікування, а отже, й довгостроковий прогноз.

Стаття друкється в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Mancia G., Rea F., Corrao G., Grassi G. Two-drug combinations as first-step antihypertensive treatment. *Circ. Res.* 2019; Mar 29; 124 (7): 1113-1123.

Переклад з англ. **Олексій Терещенко**  
UA-DIFO-PUB-042020-006

# ДІОКОР

валсартан 80 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг  
валсартан 160 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг



- Європейські стандарти GMP та швейцарський контроль їх дотримання<sup>1</sup>
- Бренд №1 протягом 12 років<sup>2</sup>
- Переможець премії «Панацея» в номінації «Препарат року» 2016, 2017, 2019<sup>3</sup>



## ШВЕЙЦАРСЬКА ГАРАНТІЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПІДТВЕРДЖЕНА ДОСВІДОМ

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 ДІОКОР 160 (DIOCOR 80) (DIOCOR 160) P.c. UA/8318/01/02, UA/8318/01/01. Діюча речовина: валсартан, гідрохлортіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортіазиду (Діокор 160). Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. Фармакологічні властивості. Діокор – антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тiazидний діуретик. Валсартан – активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT1, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точною дією тiazидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців, внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секретія альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Показання. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурікемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Побічні реакції. Тахикардія, артеріальна гіпотензія, васкуліти, нейтропенія, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, гіпестезія, парестезія, синкопе, безсоння, сонливість, шум/дзвін у вухах, вертиго, середній отит, порушення зору, назофарингіт, кашель, закладеність носа, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, задишка, фаринголарингеальний біль, синусит, діарея, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, гастроентерит, нудота, гіперкаліємія, зневоднення, поліакіурія, підвищене потовиділення, висипання, свербіж; реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгія, судороги м'язів, розтягнення м'язів, біль у шиї, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стомленість, нервозність, астения, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівнів білірубину, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну та показника гемокрити (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. 1. Внутрішня інформація компанії Асіно-Україна. 2. PharmExplorer, Ukraine Q3 2008 – Q2 2019. 3. Panacea.ua.

ТОВ «Асіно-Україна» | Україна | 03124 | м. Київ | бульвар В. Гавела, 8 |  
тел.: +38 (044) 281-23-33 | www.acino.ua



UA-DIOC-IMI-082019-010

# ДІФОРС

Валсартан 80 мг + амлодипін 5 мг  
Валсартан 160+амлодипін 5 мг  
Валсартан 160 + амлодипін 10 мг



- Ефективно знижує тиск при артеріальній гіпертензії<sup>1</sup>
- Забезпечує високу органопротекторну дію<sup>2</sup>
- Не має ефекту «вислизання»<sup>3</sup>



## ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДІФОРС 80, ДІФОРС 160, ДІФОРС XL (DIFORS 80) (DIFORS 160) (DIFORS XL). Діючі речовини: амлодипіну бесілат та валсартан; 1 таблетка містить амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 160 мг валсартану, або амлодипіну бесілату 13,88 мг у перерахуванні на амлодипін 10 мг та 160 мг валсартану. Лікарська форма. Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТХ C09D B01. Фармакологічні властивості. Діфорс містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II. Комбінація цих інгредієнтів проявляє адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо. Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якого з компонентів препарату. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШГФ) < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Протипоказано пацієнтам, які перебувають на діалізі. Протипоказане одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШГФ) < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Побічні реакції. Назофарингіт, грип, гіпокаліємія, головний біль, набряк, набряк м'яких тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, почервоніння обличчя, припливи, астения, гіперемія, блювання, сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, абдомінальний біль, нудота, прихильність щиколотки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Фарма Старт».

1. Tenkwalder P, Schaezel R, Borbas E et al. Combination of amlodipine 10 mg and Valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor CCB combination // Blood Press. 2008. № 2. P. 13-21.  
2. A.A. Бова Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в клинической практике Медицинские новости. – 2009. – №6. – С. 11-15. Dzau V, Arch Intern Med 153 (1993). 3. Biolaz J, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1982;4(6):966-972.

ТОВ «Асіно-Україна» | Україна | 03124 | м. Київ | бульвар В. Гавела, 8 |  
тел.: +38 (044) 281-23-33 | www.acino.ua



UA-DIFO-IMI-082019-005