

Оцінка ефективності й безпеки двокомпонентних комбінованих препаратів із фіксованим дозуванням для зниження артеріального тиску

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смерті у світі. Високий артеріальний тиск (АТ) являє собою основний глобальний фактор ризику захворюваності та смертності серед пацієнтів із ССЗ. Лише близько 14% осіб з артеріальною гіпертензією (АГ) досягають контролю АТ. Для цього більшість хворих потребують призначення двох або більше препаратів, але погана прихильність до терапії є основною перешкодою для досягнення даної мети. Комбіновані препарати з фіксованим дозуванням (КПФД) для зниження АТ мають переваги завдяки ефективності, сприятливому профілю безпеки, доступній вартості та кращому комплаєнсу пацієнтів. А. Salam et al. розглянули двокомпонентні КПФД для зниження АТ, включені до переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), відповідно до їх ефекту та безпеки при лікуванні АГ. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення даного матеріалу, опублікованого у виданні The Journal of Clinical Hypertension (2020; 00: 1-11).

Відповідно до основних міжнародних рекомендацій із лікування АГ, КПФД – ефективний та безпечний варіант вибору для таких хворих (Williams et al., 2018; Whelton et al., 2017). Проте донедавна вони не були визнані основним методом терапії АГ, тому досі не є широко застосовуваними.

ВООЗ (2011) розробила перелік основних ліків, що задовольняють пріоритетні потреби населення в отриманні медико-санітарної допомоги, мають прийнятне співвідношення користі/шкоди та є економічно ефективними. Проте наявні дані, що відсутність КПФД для зниження АТ у новому списку ВООЗ перешкоджає контролю АГ (Bhattarai, 2005). Тож 2019 року А. Salam et al. успішно подали клопотання до ВООЗ щодо включення двокомпонентних КПФД, які знижують АТ, до 22-го приблизного переліку ліків ВООЗ (Kishore et al., 2018).

Двокомпонентні КПФД, включені до переліку ліків ВООЗ

Класи препаратів для зниження АТ були обрані на основі низки міжнародних настанов з АГ. Серед доступних класів медикаментів рекомендоване застосування тiazидних/tiazидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) та антагоністів кальцію (АК) завдяки підтверженій ефективності у зниженні частоти ССЗ (Williams et al., 2018; Whelton et al., 2017).

Своєю чергою з-поміж двокомпонентних засобів переваги мають такі класи: іАПФ або БРА у комбінації з тiazидними/tiazидоподібними діуретиками чи АК (DiPette et al., 2019). На основі поширеності застосування, доступності та вартості для включення до переліку ВООЗ були обрані чотири КПФД, які застосовують для зниження АТ.

Лізиноприл/амлодіпін

Комбінацію лізиноприлу й амлодіпіну було запропоновано для включення до переліку ВООЗ, зокрема, завдяки широкій базі даних щодо довгострокової клінічної користі іАПФ. Також таке поєднання препаратів обирають лікарі, які віддають перевагу іАПФ на відміну від БРА, як альтернативу телмісартану/амлодіпіну.

Загалом вибір компонентів КПФД може залежати від певних аспектів на локальному рівні. Прийнятні альтернативи включають такі, як:

- заміна телмісартану на інший генеричний БРА (1 р/добу), як-то валсартан або лозартан;
- заміна лізиноприлу на інший генеричний іАПФ (1 р/добу), наприклад раміприл;
- заміна амлодіпіну на інший АК (1 р/добу), такий як фелодипін;
- заміна гідрохлоротиазиду (ГХТЗ) на інший генеричний тiazидний або тiazидоподібний діуретик (1 р/добу), як-от лорталідон чи індапамід.

Лізиноприл/ГХТЗ

Комбінацію лізиноприлу/ГХТЗ було обрано, оскільки вона є однією з найчастіше використовуваних і широко доступних у світі КПФД. Перевагою її застосування є баланс ефектів іАПФ та тiazидних/tiazидоподібних діуретиків на рівень калію у сироватці крові, які підвищують і знижують його відповідно (Williams et al., 2018).

Деякі клініцисти віддають перевагу поєднанню лізиноприлу та лорталідону як діуретика, тому що він є потужнішим, характеризується більшою тривалістю дії та може мати кращі кардіопротекторні ефекти порівняно з ГХТЗ (Roush et al., 2015; Carter et al., 2004). Однак лорталідон не є широкодоступним у багатьох країнах і дороговартісний, тож замість нього до комбінації був включений ГХТЗ.

Телмісартан/ГХТЗ

БРА / тiazидний діуретик – одна з найдоступніших КПФД. Також це альтернатива іАПФ / тiazидному діуретику, оскільки лікування іАПФ

часто супроводжується кашлем. Телмісартан – БРА пролонгованої дії, що є тривалішою, ніж у лозартану, і доступний як генерик. Тож йому віддали перевагу при включенні до КПФД у переліку ВООЗ.

Телмісартан/амлодіпін

Амлодіпін – широко застосовуваний і недорогий препарат. Було продемонстровано, що він ефективний для широкого кола етнічних груп та зменшує рівень лабораторних досліджень щодо оцінки рівня електролітів і функції нирок. Периферичний набряк – поширений побічний ефект амлодіпіну. Одночасне застосування іАПФ або БРА з амлодіпіном знижує частоту набряків стопи на 38% та ризик відміни терапії через периферичний набряк на 62% (Makani et al., 2011).

Аналіз результатів досліджень двокомпонентних КПФД

Оцінка ефективності та безпеки

А. Salam et al. (2020) провели систематичний пошук літератури в базах даних MEDLINE, EMBASE та Кокранівському реєстрі контрольованих випробувань з метою виявлення РКД із подвійним засліпленням щодо оцінки комбінованих препаратів для зниження АТ, запропонованих для включення до переліку ВООЗ. Загалом було відібрано 21 РКД за участю 13 635 пацієнтів (частка жінок – 43%, середній вік – 55 років, вихідний середній АТ – 157/100 мм рт. ст.). Групи порівняння включали плацебо, моно- та комбіновану терапію двома препаратами. За результатами, при сумісному застосуванні двох ліків у найнижчій та найвищій стандартних дозах систолічний АТ (САТ) знижувався на 16,3 та 23,9 мм рт. ст. відповідно vs плацебо. При лікуванні комбінацією двох препаратів не було різниці ані в ефективності щодо зниження АТ, ані в безпеці. Також не спостерігалось значного зростання частоти випадків відміни КПФД через побічні реакції vs плацебо або монотерапію.

Вплив на серцево-судинні події

Автори провели метааналіз РКД із систематичних оглядів, в яких оцінювали вплив комбінації двох препаратів для зниження АТ порівняно з контролем (плацебо або відсутність лікування) на частоту ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту, серцевої недостатності (СН) або смерті від усіх причин (Ettehad et al., 2016; Salam et al., 2019). Було включено 14 досліджень за участю 39 942 пацієнтів (частка жінок – 49%, середній вік – 64 роки, вихідний середній АТ – 153/85 мм рт. ст.).

У короткострокових випробуваннях (4–12 тижнів), де прихильність до лікування була загалом високою, двокомпонентна комбінація препаратів знижувала САТ у пацієнтів з АГ на –15 мм рт. ст. (Wald et al., 2009). Дослідження, присвячені досягненню зниження АТ, переважно проводили серед осіб з АГ, які раніше не отримували лікування. У цих роботах за середнього зниження САТ на 15,3 мм рт. ст. спостерігалось зменшення кількості випадків ІХС на 26%, інсульту – на 32%, СН – на 48% та смертності від усіх причин – на 16%.

Порівняння з монотерапією як початковим втручанням

Автори проаналізували систематичний огляд 27 РКД із подвійним засліпленням (n=9398) двокомпонентних КПФД для зниження АТ vs монотерапія як ініціальне втручання серед пацієнтів, що не отримували лікування або відмінили попередню терапію протягом ≥ 4 тижнів. Результати показали очевидну користь КПФД щодо ефективності (зниження АТ на 4,8/2,9 мм рт. ст.) без різниці між методами у частоті відміни препаратів через побічні ефекти (2,7 vs 2,4%). Досягнення контролю АТ зросло на 26% у хворих, які отримували двокомпонентні КПФД (Salam et al., 2019).

Також було розглянуто стратегії початкового лікування АГ шляхом застосування двокомпонентних КПФД vs монотерапія. У дослідженні STITCH при використанні спрощеного лікувального алгоритму на основі іАПФ/діуретика спостерігався кращий контроль АТ, ніж за поетапною схемою титрування впродовж шести місяців (65 vs 53%) (Feldman et al., 2009). У STRATHE серед осіб із неускладненою АГ при використанні іАПФ/діуретика у низьких фіксованих дозах мав місце лінійний контроль АТ (62% з серйозних побічних ефектів порівняно з послідовною монотерапією (49%) та покровковим режимом лікування (47%) (Mourad et al., 2004). У випробуванні RATHWAYS-1 було показано переваги двокомпонентних КПФД для контролю АТ порівняно з монотерапією (75 vs 40%), без зростання частоти клінічно значущих побічних ефектів (MacDonald et al., 2017).

Метааналіз 42 факторіальних випробувань (n=10 968) M. Law et al. (2009) показав, що при сумісному застосуванні двох ліків із 4 класів – іАПФ або БРА, β -блокаторів, тiazидних діуретиків та АК – спостерігався додатковий ефект щодо зниження АТ (100%), майже у п'ять разів більший, ніж при подвоєнні дози препарату на монотерапії (22%). Автори дійшли висновку, що комбіновані препарати, бажано з використанням низьких доз, слід розглядати як рутинне початкове лікування.

Рекомендації з лікування АГ

Основні настанови з лікування АГ, включено з такими Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2018), рекомендують застосування двокомпонентних ліків для зниження АТ, бажано КПФД, як початкової терапії для більшості осіб з АГ. Також таке лікування є доцільним для окремих категорій пацієнтів, наприклад із надмірно підвищеним АТ (>20 мм рт. ст. від цільового САТ) (Mancia et al., 2013; Whelton et al., 2017).

У рекомендаціях Американського коледжу кардіологів (ACC) і Американської асоціації серця (AHA) 2017 р. зазначено, що КПФД необхідно призначати для спрощення схеми приймання ліків. Окрім того, КПФД в одній таблетці має переваги, оскільки зменшення кількості препаратів, які необхідно приймати щодня, підвищує комплаєнс хворих на АГ та призводить до кращого контролю АТ, що підтверджено настановою ESC/ESH (Williams et al., 2018). У рекомендаціях AHA, ACC та інших професійних організацій йдеться про доцільність застосування комбінованої терапії іАПФ чи БРА, АК та тiazидним/tiazидоподібним діуретиком як початкового лікування, коли рівень САТ/ДАТ на 20/10 мм рт. ст. вищий за цільовий (Whelton et al., 2017).

Висновки

КПФД для лікування високого АТ були включені до 21-го переліку основних ліків та 22-го приблизного переліку ВООЗ за 2019 р., оскільки вони покращують клінічні результати, добре переносяться, підвищують комплаєнс пацієнтів та роблять терапію доступнішою завдяки зменшенню витрат. Остання перевага є особливо важливою для країн з високим титраєм АГ та обмеженими ресурсами, де потреби найбільші.

Підготувала **Олена Коробка**



Екватор

ЛІЗИНОПРИЛ + АМЛОДІПІН

10 мг/5 мг

20/10 мг

20 мг/5 мг

30

Утричі більше аргументів!

- ✓ Синергізм між компонентами при зниженні АТ
- ✓ Обидва компоненти покращують ендотеліальну функцію та уповільнюють атеросклероз
- ✓ Обидва компоненти захищають головний мозок, нирки і серце у пацієнтів з АГ

Короткі інструкції для медичного застосування препарату Екватор
Склад: діючі речовини: лізиноприл, амлодіпін. **Фармакогравітативна група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів, лізиноприл і амлодіпін. Код АТХ С09B B03.
Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія у дорослих. Замітка: терапія для пацієнтів з директивним контролем артеріального тиску на тлі однократного прийому лізиноприлу та амлодіпіну в зазначених дозах. **Протипоказання.** Поєднання з лізіноприлом: підвищена чутливість до лізіноприлу або до будь-якого його інгібітору АПФ; ангіонгивотичний набряк; поєднання із застосуванням інгібітору АПФ, в азаманні: стаєдинові або ідоліногені ангіонгивотичний набряк; вагітність або період планування вагітності, період годування груддю; однократне застосування Екватору з лізіноприлом; застосування, пов'язані із застосуванням окремих компонентів, також стосуються комбінованого препарату Екватор; підвищена чутливість до будь-якого з допоміжних речовин препарату Екватор. **Спеціалізовані дози.** Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. Максимальна добова доза – 2 таблетки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. Р. п. МОЗ України: № ІА/221/01/01 від 25.06.2015; № ІА/221/01/02 від 11.01.2016; № ІА/221/01/03 від 11.05.2016. Інструкція затверджено/змін внесени: Наказ МОЗ України № 149 від 23.01.2020.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомитись з повною інструкцією.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомитись з повною інструкцією.

ГЕДЕОН РІХТЕР
 Представництво «Ріхтер Гедеон» в Україні:
 01054, м. Київ, вул. Турецька, 17-Б.
 Тел.: (044) 389-39-50, 389-39-51,
 тел./факс: 389-39-52;
 e-mail: ukraine@richter.kiev.ua
 www.richter.com.ua