

Сучасні підходи до лікування артеріальної гіпертензії: фокус на подвійні фіксовані комбінації

Артеріальна гіпертензія (АГ) є основною причиною захворюваності та смертності, що вражає приблизно 1,13 млрд осіб у всьому світі (WHO, 2021). Сучасне лікування АГ передбачає застосування п'яти основних класів препаратів: β-блокатори (ББ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори кальцієвих каналів (БКК) і діуретики. За даними дослідження, у 50-75% випадків монотерапія не забезпечує адекватний контроль артеріального тиску (АТ), такі пацієнти для досягнення цільового рівня АТ потребують комбінації зазначених класів препаратів. Більшість настанов щодо лікування пацієнтів з АГ рекомендують починати антигіпертензивну терапію (АГТ) із комбінації лікарських засобів, зокрема з поєднання фіксованих доз (Williams et al., 2018; Unger et al., 2020).

Доцільність комбінованого лікування АГ: серцево-судинні наслідки початкової подвійної терапії

АГ є найважливішим модифікованим чинником ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), як-от інсульт, інфаркт міокарда (ІМ) і хронічна серцева недостатність (ХСН), а також захворювань нирок. З ускладненнями АГ щороку пов'язано близько 9,4 млн смертей, із яких 45 і 51% спричинені хворобами серця та інсультом відповідно. Натомість швидке та ефективне лікування АГ може значно знизити захворюваність і смертність, пов'язану з ССЗ та інсультом, і є важливим засобом їх профілактики.

Проте початкова антигіпертензивна монотерапія, як зазначають дослідники, часто є неефективною або забезпечує повільне досягнення цільових рівнів АТ (Yu et al., 2015; You et al., 2020).

Відповідно до результатів рандомізованих досліджень, виконаних у 1970-х і 1980-х рр., у яких для початкової терапії використовували дуже великі дозування одного препарату, збільшення дози початкового антигіпертензивного засобу зазвичай майже не підвищує ефективність монотерапії.

Крім того, високі дози майже всіх антигіпертензивних засобів підвищують ризик негативних наслідків. На практиці побічна дія лікарських засобів є основною причиною низької комплаєнтності пацієнтів до АГТ. Своєю чергою, раціональна комбінована терапія не лише зменшує ризик розвитку побічних реакцій завдяки використанню низьких дозувань засобів у комбінації, але й здатна забезпечити протидію, яку кожен із засобів у поєднанні може чинити на небажані ефекти іншого засобу (Weir et al., 2017).

Дослідження неодноразово демонстрували, що у пацієнтів із високим СС-ризиком початкове комбіноване лікування за допомогою антигіпертензивних препаратів двох класів сприяє швидшому досягненню цільового АТ, а також забезпечує більш своєчасний захист від ССЗ (Rea et al., 2018).

Так, у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2018) і Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2018) щодо ведення пацієнтів з АГ зазначено, що «монотерапія дає змогу досягти цільового АТ лише в обмеженій кількості пацієнтів» і «завичай для досягнення цільового АТ є необхідним використання більш ніж одного препарату» (Williams, et al., 2018).

Рекомендації Американського коледжу кардіологів (ACC) / Американської кардіологічної асоціації (AHA, 2017) також пропонують початкове комбіноване лікування двома антигіпертензивними препаратами першого ряду різних класів для дорослих пацієнтів із АГ 2-ї стадії та середнім АТ, що на >20/10 мм рт. ст. перевищує цільовий (Whelton et al., 2017).

Зниження систолічного АТ (САТ) до <140 мм рт. ст. і діастолічного АТ (ДАТ) до <90 мм рт. ст. асоціюється зі зниженням частоти СС-ускладнень. Втім, у двох третин пацієнтів з АГ не вдається досягти рівнів АТ <140/90 мм рт. ст.

Отже, якщо АТ перевищує цільове значення на 20/10 мм рт. ст., рекомендовано розглянути призначення для початкової терапії двох препаратів (у вигляді окремих

лікарських засобів або у фіксованій комбінації (Gottwald-Hostalek et al., 2017).

У ретроспективному обсерваційному когортному дослідженні, порівнюючи СС-результати пацієнтів із нещодавно діагностованою АГ, які отримували оптимальну початкову подвійну терапію (ББ+БКК, БРА / ІАПФ+діуретик, БРА / ІАПФ+БКК, БКК+діуретик), було встановлено, що ті, хто приймав початкову подвійну терапію ББ+БКК, мали значно менший ризик розвитку великих несприятливих подій (МАСЕ), нефатального інсульту та нефатальної ХСН порівняно з учасниками інших груп лікування (Lin et al., 2023).

Зазначене вище дослідження продемонструвало кращий захист СС-системи (зокрема, нижчий ризик МАСЕ, інсульту та застійної серцевої недостатності) в разі застосування ББ+БКК порівняно з іншими варіантами початкової подвійної терапії у пацієнтів із нещодавно діагностованою АГ (Lin et al., 2023).

Ефективність і безпека комбінації фіксованих доз бісопрололу та амлодипіну за есенціальної АГ

Спрощення режиму АГТ за допомогою комбінації препаратів в одній таблетці сприяє значному підвищенню прихильності пацієнтів до призначеної терапії. Власне, добре себе зарекомендувала подвійна комбінація бісопрололу та амлодипіну, які є широко застосовуваними антигіпертензивними засобами.

Фізіологічно та фармакологічно раціональним підґрунтям для поєднання цих препаратів є те, що вони мають різні, взаємодоповнювальні механізми дії щодо зниження АТ та можуть протидіяти побічним ефектам один одного. Наприклад, БКК мають тенденцію до збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) (рефлекторна тахікардія), натомість ББ демонструють тенденцію до її зниження.

Отже, судинний селективний БКК амлодипін, знижує загальний периферичний опір, а β1-селективний блокатор бісопролол – ЧСС і, своєю чергою, серцевий викид (Hostalek-Gottwald, 2022).

Комбінація бісопрололу та амлодипіну дає змогу підвищити антигіпертензивну і антиангінальну ефективність завдяки комплементарному механізму дії двох активних речовин: вазоселективної дії блокатора кальцієвих

каналів амлодипіну (знижує периферичний опір) і кардіоселективного β-блокатора бісопрололу (знижує серцевий викид).

Раціональність зазначеної комбінації підсилює той факт, що обидва препарати застосовують лише раз на добу. Для збільшення доказової бази було проведено обсерваційне дослідження, спрямоване на збір даних щодо реального досвіду безпеки й ефективності комбінації бісопрололу та амлодипіну в лікуванні пацієнтів з есенціальною гіпертензією 2-ї стадії (Rana and Patil, 2022).

У відкритому проспективному непорівняльному дослідженні за участю 801 пацієнта (чоловіки та жінки віком від 18 до 70 років) із нещодавно діагностованою клінічно підтвердженою есенціальною гіпертензією 2-ї стадії (у середньому на підставі двох або більше записів, кожен із яких зроблено під час двох або більше відвідувань) було відібрано пацієнтів з АГ 2-ї стадії, що не контролювалися монотерапією амлодипіном або атенололом.

Критерії виключення: гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі; загальні протипоказання до приймання ББ або БКК; супутні захворювання, як-от неконтрольований цукровий діабет, дисфункція печінки чи нирок, декомпенсована серцева недостатність; зловживання алкоголем або наркотичними засобами; вагітність і лактація; потреба у супутній медикаментозній терапії, що може спотворити інтерпретацію результатів.

Учасники дослідження отримували комбінацію фіксованих дозувань амлодипіну (5 мг) і бісопрололу (5 мг) раз на добу (бажано вранці) упродовж 4 тижнів. Призначення еналаприлу (5 мг) допускали за неадекватного контролю АТ наприкінці 2-го тижня лікування.

Загалом завершили дослідження 749 пацієнтів (середній вік 53,6 року). Середній САТ на початку дослідження становив 171,9±17,9 мм рт. ст. На тлі терапії фіксованою комбінацією бісопрололу й амлодипіну САТ достовірно (p<0,001) знизився до 152,9±16,4 мм рт. ст., 142,1±13,1 мм рт. ст. і 134,3±10,1 мм рт. ст. наприкінці 1, 2 і 4-го тижнів лікування відповідно (табл. 1).

Середній ДАТ на початку дослідження становив 103,9±9,6 мм рт. ст. Вказаний показник також достовірно (p<0,001) знизився до 93,5±8,8 мм рт. ст., 88±7,3 мм рт. ст.

і 83,4±6,2 мм рт. ст. наприкінці 1, 2 і 4-го тижнів лікування відповідно (табл. 2). Також зафіксовано достовірні (p<0,0001) зміни ЧСС: якщо середня ЧСС на початку терапії становила 83,3±9,6 уд./хв, то застосування фіксованої комбінації дало змогу знизити значення цього показника до 78,3±7,2; 75,8±6,8 і 74,6±6,8 уд./хв після 1, 2 та 4-го тиж. лікування відповідно.

Відсоток відповіді на терапію наприкінці 4-го тижня лікування становив 82,5 – у цих пацієнтів досягнуто контролю АТ зі значенням <140/90 мм рт. ст. наприкінці 4-го тижня лікування. Ефективність і переносимість на рівні відмінної й хорошій спостерігали в 91,4 і 90,3% учасників дослідження відповідно. Застосування комбінації фіксованих дозувань амлодипіну (5 мг) і бісопрололу (5 мг) раз на добу продемонструвало значне зниження як САТ, так і ДАТ наприкінці 4-го тижня лікування. Усі зареєстровані побічні явища були легкого ступеня тяжкості та не потребували госпіталізації чи припинення терапії.

Автори дійшли висновку, що застосування фіксованої комбінації амлодипіну (5 мг) і бісопрололу (5 мг) раз на добу для лікування пацієнтів із помірно есенціальною гіпертензією є ефективним, безпечним і добре переноситься.

Доказова база ефективності комбінації фіксованих доз бісопрололу та амлодипіну

За тривалого лікування хронічних захворювань, як-от АГ, прихильність пацієнтів до терапії є проблемою. АТ часто погано контролюється, якщо пацієнти не повністю дотримуються призначеної фармакологічної терапії (Williams et al., 2018).

Як правило, погану прихильність до лікування мають пацієнти з великим навантаженням через значну кількість призначених ліків. Отже, режим терапії у вигляді застосування однієї таблетки на добу є кращою стратегією, оскільки спрощує лікування та поліпшує прихильність пацієнта (Hostalek et al., 2016).

Так, за даними великого когортного аналізу, комплаєнтність знижувалася зі збільшенням кількості ліків (Fung et al., 2006).

У метааналізі, до якого увійшли пацієнти з АГ, застосування фіксованої дози раз на добу на 24% поліпшувало прихильність до лікування порівняно з комбінаціями вільних доз (Bangalore et al., 2007).

Крім того, нещодавній метааналіз засвідчив кращий контроль АТ у разі застосування однієї таблетки з фіксованими дозами раз на добу порівняно з еквівалентними комбінаціями вільних доз (Parati et al., 2021).

Для збільшення доказової бази щодо ефективності, безпеки та прихильності до лікування в разі застосування фіксованої комбінації бісопрололу та амлодипіну в пацієнтів з АГ вивчали дані чотирьох досліджень (одне обсерваційне дослідження; два рандомізовані клінічні дослідження; один аналіз непрямого порівняння) (Hostalek-Gottwald and Gaciong, 2022).

Дослідження ефективності, профілю безпеки та прихильності до лікування в разі застосування подвійної фіксованої комбінації після переходу з поєднання вільних дозувань

У великому когортному дослідженні було продемонстровано поліпшення контролю АТ і прихильності до лікування на тлі застосування комбінації фіксованих доз бісопрололу й амлодипіну після переходу з поєднання вільних доз. До участі в дослідженні пацієнти з АГ із шести країн Східної Європи (Чехія,

Таблиця 1. Середні значення систолічного артеріального тиску (САТ) пацієнтів з АГ упродовж дослідження

Час	n	Середні значення САТ (ммHg)	Середнє відхилення, %	Статистична достовірність
На початку дослідження	749	171,7	-	-
Тиждень 1-й	749	152,9	-10,9	p<0,0001 (S)
Тиждень 2-й	749	142,1	-17,2	p<0,0001 (S)
Тиждень 3-й	749	134,3	-21,8	p<0,0001 (S)

Таблиця 2. Середні значення діастолічного артеріального тиску (ДАТ) пацієнтів з АГ упродовж дослідження

Час	n	Середні значення ДАТ (ммHg)	Середнє відхилення, %	Статистична достовірність
На початку дослідження	749	103,9	-	-
Тиждень 1-й	749	93,5	10	p<0,0001 (S)
Тиждень 2-й	749	88	15,3	p<0,0001 (S)
Тиждень 3-й	749	83,4	19,7	p<0,0001 (S)

