КОНТРОЛЬ КОМПЛАЄНС

АЛОТЕНДИН

БІСОПРОЛОЛ + АМЛОДИПІН

Показання:

- **Артеріальна гіпертензія**
- **Хронічна стабільна стенокардія**

Показання. Артеріальна гіпертензія; хронічна стабільна стенокардія; як замісна терапія у пацієнтів, у яких артеріальний тиск та/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється одночасним застосуванням бісопрололу та амлодипіну у тих самих дозуваннях. **Спосіб застосування та дози:** 1 таблетка на добу, бажано вранці незалежно від прийому їжі. Максимальна доза — 10 мг бісопрололу та 10 мг амлодипіну на добу. **Протипоказання.** Нестабільна стенокардія, виражений стеноз аорти, гостра серцева недостатність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхіальна астма, виражені порушення периферичного кровообігу та інші. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, стомленість. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. **Р.П.** № UA /11609/01/01, № UA /11609/01/03, №UA /11609/01/04. **Для отримання більш детальної інформації, будь ласка,ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Контакти представника виробника в Україні:** 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

EGIS

Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

У жовтні відбулася науково-практична конференція «Основні тренди та рекомендації сучасної клінічної фармакології та фармакотерапії», присвячена важливим аспектам використання сучасних лікарських засобів, аналізу результатів новітніх фармакогенетичних і фармакогеномних досліджень, а також упровадженню останніх клінічних настанов на основі доказової та персоналізованої медицини.

Завідувач кафедри клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Микола Валентинович Хайтович виступив із доповіддю «Персоналізована терапія пацієнта з артеріальною гіпертензією (АГ) та хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС)».

М.В. Хайтович

Смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) в Україні сягає 60-67% у структурі загальної смертності. Цей показник суттєво перебільшує європейський (у більшості країн Європи він не перевищує 50%).

Існує чіткий зв'язок між підвищенням артеріального тиску (АТ) і ризиком ССЗ. Отже, питання адекватного контролю АГ залишається надзвичайно актуальним.

Важливу роль у розвитку та прогресуванні АГ має оксидативний стрес. Це своєрідна захисна реакція організму, яка активується в ситуації, коли антиоксидантна система не може контролювати утворення каскадів супероксидів. Її активація спричиняє зростання кількості вільних радикалів, що є факторами впливу, котрі можуть зумовлювати окисне ушкодження біомолекул і утворення асоційованих з пошкодженням молекулярних патернів (DAMP). Пов'язаний з цим оксидативний стрес через активацію відповідних Toll-подібних рецепторів спричиняє запуск прозапальних змін. Тривале накопичення DAMP зумовлює ушкодження ендотелію, що викликає ендотеліальну дисфункцію, зміни в судинному руслі за рахунок їхнього ремоделювання, а також зростання загального периферичного опору. Внаслідок цього відбувається стабілізація АТ на високому рівні, формується стійка АГ.

Маркери ушкодження судин виявляються навіть у дітей підліткового віку. У власному дослідженні з використанням ≈3000 добових моніторів АТ (проведено на початку 2000-х років) було відмічено: якщо в підлітків близько пів року триває АГ, товщина комплексу інтима-медіа сонних артерій значно перевищує нормативні значення, формується майже як у дорослого гіпертоніка (зміни спостерігалися в 91,6% учасників).

При веденні пацієнтів з АГ слід зважати на те, що надлишкове зниження АТ зумовлює гіпоперфузію центральної нервової системи, що спричиняє певні ризики, тому, з одного боку, необхідно прагнути до зменшення підвищеного АТ, а з іншого – намагатися стабілізувати АТ у межах діапазону 120-129/70-79 мм рт. ст. (або щонайменше в межах <140/80 мм рт. ст.). Водночас слід ураховувати наявність супутніх захворювань, які мають певні нюанси перебігу.

Важливим для ефективного контролю АТ є домашнє моніторування з використанням електронних вимірювачів із плечовими манжетами. Ці ґаджети забезпечують високу якість інформації, завдяки чому домашнє моніторування АТ практично не поступається методу добового моніторування АТ, при цьому мінімізується ризик гіпертензії білого халата. Згідно з рекомендаціями ESH (2023), використання домашнього моніторування АТ покращує прогнозування ризику щодо ураження органів-мішеней та серцево-судинних подій порівняно з офісним вимірюванням АТ.

Існує низка нефармакологічних факторів, на які можна вплинути з метою профілактики та лікування АГ. До них належить зміна стилю життя, зменшення надлишкової маси тіла, збільшення фізичної активності (насамперед аеробних навантажень), зменшення надходження до організму хлориду натрію, збільшення вживання овочів і фруктів, забезпечення повноцінного нічного сну, відмова від куріння, обмеження вживання алкоголю, контроль стресу. Проте суттєво вплинути на активність симпатичної нервової та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), забезпечити адекватний контроль АТ у багатьох випадках можна лише за допомогою медикаментозної терапії, тому саме цей аспект потребує особливої уваги.

АГ достатньо ефективно контролюється за допомогою блокаторів РААС – інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II (зазначені препарати не можна використовувати одночасно). Також ефективними є діуретики, блокатори рецепторів кальцієвих каналів (БКК), блокатори β-адренорецепторів (β-блокатори). Сьогодні β-блокатори не використовуються для рутинного призначення. З іншого боку, ці препарати знайшли своє чітке обґрунтування для лікування пацієнтів, у яких АГ поєднується з ІХС.

У клінічних рекомендаціях з АГ ESH/ESC (2013) β-блокатори пропонується призначати разом із дигідропіридиновими БКК, оскільки така комбінація забезпечує посилену дію щодо контролю АТ і зменшення ризиків стенокардії, а також ІХС (табл.).

У рекомендаціях ESC із діагностики та ведення пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (2019) зазначено, що комбінація β-блокаторів і БКК забезпечує ефективний вплив на АГ, зменшує симптоми стенокардії та ІХС.

Сьогодні існують препарати, які містять фіксовану комбінацію β-блокаторів і АК. Одним із них є Алотендин (фіксована комбінація бісопрололу й амлодипіну), який належить до препаратів першої лінії антиангінальної терапії. Бісопролол забезпечує зниження ЧСС і потреби міокарда в кисні, амлодипін зменшує загальний периферійний опір судин та післянавантаження, розширює коронарні артерії, підвищує вироблення оксиду азоту стінками артерій (фактор ендотеліального захисту, вазорелаксації).

Дослідження Алотендину продемонстрували відмінну чи хорошу ефективність контролю АТ у 91,4% пацієнтів з АГ, ІХС. Також підтверджено, що додавання бісопрололу хворим, у яких АТ не контролюється монотерапією амлодипіном, значно покращує контроль АТ (на ≈20%).

При призначенні пацієнтам з АГ антигіпертензивної терапії варто враховувати можливість персоналізованої реакції на лікарський засіб (звичайна відповідь, відсутність реакції або токсична дія). Слід зважати на те, що і БКК, і β-блокатори, потрапивши до організму, зазнають значного пресистемного метаболізму. Оскільки пресистемний метаболізм може бути суттєво змінений унаслідок генетичних впливів або інших факторів, як-от взаємодія лікарських засобів, важливо розуміти ці механізми. Неселективні β-блокатори здатні спричинити спазм бронхів у пацієнтів із бронхіальною астмою (блокують β_2-адренорецептори), дисліпідемію.

Таблиця. **Клінічно значущі взаємодії β-блокаторів**

Лікарський засіб	Переваги комбінованої терапії	Ризики комбінованої терапії
Дигідропіридини	Адитивний ефект у зниженні АТ Покращення контролю серцевого ритму	
Недигідропіридини		Брадикардія та атріовентрикулярна блокада
Діуретики		Негативні метаболічні ефекти та вищий ризик цукрового діабету

Індуктори метаболізму антигіпертензивних лікарських засобів – протисудомні препарати (карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн), рифампіцин, глюкокортикоїди, звіробій (який доволі часто використовується в трав'яних зборах і лікарських препаратах). Регулярне вживання алкоголю в незначних дозах також впливає на метаболізм, може спричинити суттєве зниження ефектів препаратів, оскільки прискорює їхнє виведення з організму.

Інгібіторами метаболізму антигіпертензивних засобів є протигрибкові (флуконазол тощо), противірусні (симепревір тощо), еритроміцин, кларитроміцин, аміодарон, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (флуоксетин тощо), інгібітори протонної помпи (омепразол, лансопразол), блокатори гістамінових H_2-рецепторів (циметидин, ранітидин), а також алкоголь у значній дозі. Все це суттєво пригнічує метаболізм; препарати, які раніше були ефективними, починають виявляти побічні ефекти.

Суттєве значення має взаємодія між нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) і антигіпертензивними засобами. Ефект останніх значною мірою забезпечується за рахунок збільшення кількості простагландинів, що зумовлює розширення судин. Цей процес гальмується НПЗП, тому слід повідомляти пацієнтів про те, що НПЗП можуть швидко порушити ефективність антигіпертензивних засобів; навіть одна доза здатна спричинити гіпертонічний криз.

CYP2D6 – фермент, який бере участь у метаболізмі ≈20% лікарських препаратів, у т. ч. β-адреноблокаторів. З особливостями фермента CYP2D6 пов'язані 4 фенотипи: повільний (poor metabolizers, PM), проміжний (intermediate metabolizers, IM), швидкий (extensive metabolizers, EM), ультрашвидкий (ultraextensive metabolizers, UM). У європейській популяції PM має ≈5% населення, IM – 5%, EM – 88%, UM – 2%. Оскільки в людей із фенотипом UM ген CYP2D6 змінено за рахунок дуплікації, фермент працює надто активно; препарат, який призначається в звичайній дозі, занадто швидко метаболізується і виводиться. Водночас у людей із фенотипом PM метаболізм і виведення препарату сповільнюються, що спричиняє накопичення препарату, розвиток виражених побічних ефектів.

Нещодавнє дослідження показало, що фіксована комбінація бісопролол + амлодипін зумовлює значне зниження АТ порівняно з монотерапією амлодипіном із зіставним профілем безпеки. Комбінація низьких доз бісопрололу й амлодипіну продемонструвала схоже зниження систолічного АТ порівняно з максимальною дозою амлодипіну (Hostalek Gottwald U., Gaciong Z., 2022).

Інше проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване 8-тижневе дослідження з паралельним дизайном оцінки комбінації бісопрололу з амлодипіном (AMCOR) за участю 367 пацієнтів віком 57,58±14,62 року, 181 з яких приймав бісопролол 5 мг + амлодипін 5 мг, а інші 186 – плацебо + амлодипін 5 мг, показало, що додавання бісопрололу хворим, у яких АТ не контролюється монотерапію амлодипіном, додатково знижує САТ/ДАТ на 7,2/3,95 мм рт. ст. (Jedrusik P. et al., 2023).

Отже, пацієнту з АГ та ІХС можна призначити фіксовану комбінацію бісопрололу з амлодипіном. Через декілька днів дозу можна підвищити під контролем домашнього моніторування АТ. Фіксована комбінація бісопрололу з амлодипіном (Алотендин) також може бути додана до інгібітора РААС.

Підготував ***Олександр Соловйов***