

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, симпозиумах 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.



Практичні аспекти застосування фіксованої комбінації амлодипіну та бісопрололу в лікуванні артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з найважливіших проблем громадського здоров'я сучасності, адже вона є найпоширенішою кардіоваскулярною патологією, що уражає ≈1 млрд людей у всьому світі (Kearney P.M. et al. 2005). Спеціалісти вважають АГ основним фактором ризику ішемічної хвороби серця, інсульту, застійної серцевої недостатності та ниркової недостатності; своєчасне ефективне лікування значно знижує частоту цих наслідків. Європейським товариством гіпертензії (ESH) у 2023 році оприлюднено нові рекомендації з лікування АГ для покращення контролю над патологією. Вони були розроблені після ретельного пошуку нових досліджень у галузі гіпертонії та суміжних областях.

У попередніх рекомендаціях ESH 2018 року (Williams B. et al., 2018) згадувалися 5 основних класів препаратів як засобів першої лінії для лікування АГ: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС), блокатори кальцієвих каналів (БКК), тіазидні / тіазидоподібні діуретики та бета-блокатори (ББ).

Вибір цих 5 класів препаратів базувався на таких критеріях:
✓ доведена здатність знижувати АТ при монотерапії;
✓ докази рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) про зниження захворюваності та смертності;

✓ сприятлива переносимість і профіль безпеки.
Ці міркування та рекомендації розподіляються і в останніх настановах 2023 року. Нововведенням у рекомендаціях 2023 року стало включення ББ до числа основних антигіпертензивних засобів, оновлення доступних комбінованих стратегій медикаментозного лікування.

БКК. Амлодипін – сучасний представник групи БКК

БКК становлять неоднорідний клас препаратів, які можна розподілити на дигідропіридини (ДГП), що, своєю чергою, розподіляються на 4 покоління на основі тривалості дії та фармакокінетики, а також на неДГП – похідні фенілетиламіну й бензодіазепіну. ДГП – вазоселективні, що функціонують як потужні вазодилататори, тоді як неДГП є кардіоселективними та корисними для лікування тахіаритмії, але вони зменшують скорочувальну здатність серця і частоту серцевих скорочень.

Фармакологічно кальцієві канали класифікуються на різні підтипи: ті, що активуються високою напругою (L- і N-тип), і ті, що активуються низькою напругою (T-тип). Традиційні ДГП (ніфедипін, верапаміл) здебільшого блокують кальцієві канали L-типу, натомість нові БКК (амлодипін) – канали N-типу (Furukawa T. et al., 2009; Miyashita Y. et al., 2010; Lee E.M. et al., 2023) та/або T-типу (ефонідипін) на додачу до каналів L-типу, що значно розширює їхні біологічні властивості. Відомо, що канали L-типу діють як потужні вазодилататори, канали N-типу зменшують вивільнення норадреналіну в закінченнях симпатичних нервів, а канали T-типу покращують мікроциркуляцію в нирках (Ge W. et al., 2009; Hayashi K.L. et al., 2011; Hayashi K. et al., 2007).

Активність симпатичних нервів є основним фактором виникнення АГ, через що інгібування каналів N-типу має гіпотензивний ефект (Julius et al., 1988; Bond and Boot, 1992). Крім того, надмірна активація симпатичної нервової активності лежить в основі розвитку кількох серцево-судинних розладів, тому симпатолітична дія інгібіторів каналів N-типу чинить кардіопротекторний ефект (Cohn et al., 1984; Julius, 1993; Spalding et al., 1998). Отже, комбіноване блокування N-каналів на додачу до каналів L-типу за допомогою БКК може мати органіпротекторну дію при лікуванні АГ, крім простого зниження артеріального тиску (АТ). У більшості РКД, у яких продемонстровані корисні ефекти, використовували ДГП-БКК, передусім амлодипін (Thomopoulos C. et al., 2015).

Wang і співавт. виявили, що ДГП продемонстрували краще 24-годинне зниження АТ порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів, включаючи блокатори РАС, ББ та діуретики. Середня зважена різниця становила 5 мм рт. ст. для систолічного АТ і 3 мм рт. ст. для діастолічного АТ. Кокранівський огляд (Ghamami N. et al., 2014) також виявив відносно постійний ефект зниження АТ щогодини протягом 24-годинного періоду серед 6 ДГП, ніфедипіну, фелодипіну, манідипіну, амлодипіну, леркандипіну та нікардипіну. В іншому дослідженні вчені спостерігали, що амлодипін знижує АТ краще, ніж лізиноприл (зниження систолічного / діастолічного АТ лежачи через 24 год після прийому дози: -12/-14% у групі амлодипіну проти -7/-7% у групі лізиноприлу), а також забезпечує стійкіший контроль АТ протягом 24 год порівняно з лізиноприлом завдяки значно довшому періоду напіввиведення (35-50 проти 12,6 год) (Lorimer A.R. et al., 1998).

Rothwell і співавт. у 2010 році виявили, що в пацієнтів з АГ, що раніше лікувалися, варіабельність систолічного АТ

пов'язувалася із судинними подіями (незалежно від середнього систолічного АТ). У дослідженні ASCOT-BPLA (Dahlof B. et al., 2005) варіабельність систолічного АТ була нижчою в групі, яка отримувала амлодипін, порівняно із групою, що застосовувала атенолол. Окрім того, подальші тенденції варіабельності АТ під час спостереження в групі атенололу були пов'язані з тенденціями ризику інсульту. Цей висновок частково пояснює зниження ризику судинних подій, що спостерігається в групі амлодипіну.

Бісопролол – високоселективний антагоніст β_1 -адренорецепторів

У попередніх рекомендаціях (Whelton P.K. et al., 2018; Unger T. et al., 2020) ББ включили до 5 основних класів антигіпертензивних препаратів. Однак у загальному алгоритмі лікування їх рекомендували лише за наявності конкретних показань, наприклад, у пацієнтів із серцевою недостатністю, стенокардією, після інфаркту міокарда чи в молодих жінок з АГ (фертильного віку або в тих, котрі планують вагітність). Особливість рекомендацій 2023 року – препарати цієї групи увійшли до основного алгоритму лікування АГ, адже існує багато умов, за яких саме ББ мають переконливі переваги. Сьогодні ББ розглядаються як препарати, які можна призначати на будь-якому етапі алгоритму лікування, якщо є умови, за яких вони вважаються корисними.

Результати багатьох РДК і метааналізи доводять, що порівняно із плацебо ББ значно знижують ризик інсульту, серцевої недостатності та серцево-судинних подій у пацієнтів із гіпертензією. Порівняно з іншими препаратами для зниження АТ ББ були майже еквівалентними щодо запобігання серйозним серцево-судинним подіям, за винятком менш ефективної профілактики інсульту (Thomopoulos C. et al., 2015; Psaty V.M. et al., 2003). Найімовірніше, що ця різниця в даних щодо інсульту між ББ та іншими класами антигіпертензивних препаратів походить від незначних відмінностей у досягнутому АТ, включаючи центральний систолічний АТ, до якого можуть бути особливо чутливі цереброваскулярні події.

Одним із високоселективних антагоністів β_1 -адренорецепторів є бісопролол, який має клінічні показання для лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, ішемічної хвороби серця, АГ. Високий рівень селективності β_1 -адренорецепторів робить важливий внесок до ефективності препарату в лікуванні гіпертонії та серцево-судинних захворювань. Його прийом спричиняє вираженіше зниження систолічного (-8,0; $p < 0,01$) та діастолічного АТ (-2,90; $p < 0,01$) протягом 8 тиж лікування порівняно з іншими ББ, а серйозні побічні ефекти суттєво не відрізняються при лікуванні бісопрололом порівняно з іншими ББ (Jadhav U. et al., 2021).

Поєднане застосування амлодипіну та бісопрололу

Комбінована терапія має низку переваг перед монотерапією:

- для досягнення терапевтичних цілей можна використовувати менші дози кожного препарату;
- нижчі дози можуть зумовити меншу кількість побічних ефектів, полегшуючи прихильність пацієнта;
- використання декількох препаратів із різними способами дії може бути ефективнішим у лікуванні багатофакторних захворювань, включаючи АГ.

Дотримання прихильності – важливий момент, коли від пацієнтів вимагається самостійно приймати декілька ліків; зі збільшенням кількості одночасних ліків прихильність хворих має тенденцію до зниження. Останні дані свідчать про те, що комбінації з фіксованими дозами можуть бути ефективнішими за такі з вільними дозами, оскільки вони забезпечують усі необхідні ліки в одній зручній комбінації (1 таблетка).

Серед комбінацій засобів для лікування гіпертензії ББ, як-от бісопролол, із БКК, як-от амлодипін, є ефективною комбінованою терапією для лікування гіпертензії з різними механізмами дії, що доповнюють один одного. Так, у багатьох дослідженнях

як систолічний, так і діастолічний АТ були значно зниженими порівняно з початковим рівнем у пацієнтів, котрі отримували бісопролол + амлодипін (Chesnikova A.I. et al., 2014; Mehta S. et al., 2005; Bogomaz A. et al., 2015). Також спостерігалось покращення АТ в аорті та варіабельності, величини й швидкості підвищення АТ уранці (Fendrikova A. et al., 2015). АТ знижувався навіть у пацієнтів, які попередньо отримували бісопролол та/або амлодипін як монотерапію (Shirure P.A. et al., 2012). Схожі середні дози кожного агента виявилися ефективнішими при введенні як фіксовані форми на відміну від комбінації вільного дозування (Rana R. et al., 2008). Зміни АТ були значущими впродовж 2 тиж від початку лікування. Крім систолічного та діастолічного АТ, у багатьох дослідженнях також спостерігалось покращення інших клінічних показників, пов'язаних із гіпертензією. Частота серцевих скорочень – важливий фактор у визначенні серцевого викиду (отже, й АТ) – була значно уповільнена за допомогою бісопрололу + амлодипіну (Chesnikova A.I. et al., 2014; Rana R. et al., 2008). Інші показники, як-от пульсовий тиск і швидкість пульсової хвилі, також були аналогічно покращені порівняно з початковим рівнем (Szarna D. et al., 2005). Ефективною є ця комбінація і за АГ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, адже вона потенціює антигіпертензивний та антиішемічний ефекти.

У дослідженні, основною метою якого було оцінити прихильність пацієнтів до фіксованої комбінації бісопрололу та амлодипіну, взяли участь 740 пацієнтів, які були набрані в Чеській Республіці. Протягом 6 міс лікування прихильність відмічалася у 98% пацієнтів та була хорошою або відмінною. Таким чином, очікування авторів дослідження більш ніж справдилися. Лише у 2 пацієнтів (0,3%) через 6 міс було задокументовано 2 побічні реакції, ймовірно, пов'язані з досліджуванним препаратом. Жодна з побічних реакцій на лікарський засіб не була визнана серйозною, й обидва пацієнти повністю одужали. Загалом фіксована комбінація бісопрололу та амлодипіну добре переносилася (Hostalek U., Bruthans J., Koch E.M., 2017). Такі результати випробування чітко демонструють, що фіксовані форми препаратів забезпечують відмінну прихильність пацієнтів, отже, можуть забезпечити кращий контроль АТ.

Дані дослідження за участю 801 пацієнта з АГ 2 стадії демонструють, що фіксована комбінація бісопрололу та амлодипіну в дозуванні 5 мг/5 мг достовірно знижувала як систолічний, так і діастолічний АТ. Показники АТ знижувалися вже з 1-го тижня лікування, а до 3-4 го тижня досягалися цільові рівні. Вихідний рівень систолічного АТ становив 171,7 мм рт. ст. Цей показник значно знизився ($p < 0,001$) – до 152,9 мм рт. ст., 142,1 мм рт. ст. і 134,3 мм рт. ст. наприкінці 1-го, 2-го і 4-го тижня лікування відповідно. Середній діастолічний АТ на початку дослідження дорівнював 103,9 мм рт. ст. Діастолічний АТ знизився до 93,5 мм рт. ст., 88 мм рт. ст. і 83,4 мм рт. ст. наприкінці 1-го, 2-го і 4-го тижня лікування відповідно ($p < 0,001$). Середня частота серцевих скорочень на початковому рівні становила 83,36 уд./хв, знизившись до 74,6 уд./хв наприкінці 4-го тижня лікування.

Відтак, щоденне застосування комбінації 5 мг амлодипіну та 5 мг бісопрололу є ефективним, безпечним і добре переноситься при лікуванні пацієнтів, які страждають на есенціальну АГ 2 стадії (Rana R., Patil A., 2022). Ці дані демонструють переваги призначення фіксованих форм бісопрололу/амлодипіну з огляду на відмінну прихильність та пов'язане із цим покращення контролю над раніше підвищеним АТ.

Отже, фіксована комбінація бісопрололу/амлодипіну – ефективний і зручний засіб для лікування АГ, який має певні переваги порівняно з комбінаціями окремих доз, що дозволяє більшій кількості пацієнтів досягати своїх терапевтичних цілей, одночасно потенційно зменшуючи тягар гіпертензії для систем охорони здоров'я.

На фармацевтичному ринку України наявна єдина фіксована комбінація амлодипіну/бісопрололу – препарат Алотендин (фармацевтичний завод «Егіс»), що виробляється в таблетованій формі в 3 різних дозуваннях (бісопролол/амлодипін 5/5 мг; 10/5 мг; 5/10 мг). У цій комбінації підвищується антигіпертензивна й антиангінальна ефективність за рахунок комплементарного механізму дії 2 активних речовин: вазоселективної дії БКК амлодипіну (знижує периферичний опір судин) і кардіоселективного ББ бісопрололу (знижує серцевий викид). Саме таке поєднання і така форма випуску покращує тривалість прихильності до лікування, супроводжується кращим коротко- та довгостроковим контролем АТ і знижує частоту небажаних наслідків.

Підготувала **Юлія Котикович**