



УЖЕ В УКРАИНЕ

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ

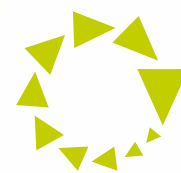
для снижения
и контроля АД
в течение
суток¹

АЗИЛСАРТАН

превосходит
другие сартаны
в антигипертензивном
эффекте²

ХЛОРТАЛИДОН

доказанно
улучшает прогноз
у пациентов
с АГ^{3,4}



ЭдарбиКлор[®]

азилсартан медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ СОВРЕМЕННОГО САРТАНА И ДИУРЕТИКА ХЛОРТАЛИДОНА



ЭдарбиКлор[®]. Действующее вещество: azilsartan medoxomil, chlorthalidone. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа. Антагонисты ангиотензина II и диуретики. **Фармакологические свойства.** Азилсартан медоксомил преобразуется в активную молекулу азилсартана, которая выступает селективным агонистом эффектов ангиотензина II, за счет блокады рецепторов AT1. Хлорталидон действует прежде всего на дистальную часть канальцев почек, подавляя реабсорбцию ионов NaCl и способствуя реабсорбции Ca⁺⁺. **Показания.** Лечение артериальной гипертензии с целью снижения кровяного давления: у пациентов, у которых артериальное давление будет адекватно контролироваться монотерапией и в качестве начальной терапии для пациентов, нуждающихся в комбинированной антигипертензивной терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата; анурия; резистентная к терапии гипокалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия; тяжелые нарушения функции печени и почек (клиренс креатинина <30 мл / мин); холестаза, обструкция желчевыводящих путей; беременность и кормление грудью; не применять вместе с алискиреном пациентам с сахарным диабетом; детский возраст; противопоказано женщинам, планирующим беременность. **Побочные реакции:** головокружение, диарея, сыпь, головная боль, желудочно-кишечное расстройство, повышение уровня мочевой кислоты, холестерина и креатинфосфокиназы в сыворотке крови. **Категория отпуска:** по рецепту. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/15204/01/01, №UA/15205/01/01 от 21.06.2016. **Производитель:** Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед, Осака Плант, Япония. Такеда Ирландия Лтд, Ирландия.

1. Pierini D., Anderson K. V. Ann Pharmacother 2013;47:694-703. 2. White WB, et al. Journal of Hypertension 2016, 34:788-797. 3. ALALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288:2981-2997. 4. Roush G.C. et al. Curr Hypertens Rep (2013) 15:514-521.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО "Такеда Украина": 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



UVEDA/0817/0004

Антигипертензивная терапия у пациентов с хронической болезнью почек: оптимальные пути к цели

По материалам XVIII Национального конгресса кардиологов Украины (20-22 сентября, г. Киев)

Хроническая болезнь почек (ХБП) – одно из самых частых коморбидных артериальной гипертензии (АГ) состояний. Она является причиной, с одной стороны, повышения артериального давления (АД), с другой – возникновения и/или прогрессирования ХБП.



Ведущий научный сотрудник отдела симптоматических артериальных гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Анна Дмитриевна Радченко осветила особенности лечения пациентов с АГ и ХБП. В начале доклада были озвучены критерии Американской национальной фундаии почек для установления диагноза ХБП. Так, под ХБП понимают заболевание почек длительно-стью как минимум 3 мес, определяющееся структурными или функциональными нарушениями в почках с или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которые включают:

- патологические изменения в почках по данным визуализирующих исследований;
- наличие лабораторных маркеров поражения почек (изменения в крови, моче или показателях визуализирующих исследований). Особое внимание уделяется наличию микроальбуминурии (30-300 мг/сут) и протеинурии (>300 мг/сут);
- СКФ <60 мл/мин/1,73 м² на протяжении 3 мес, независимо от наличия или отсутствия других симптомов поражения почек.

В 2014 году Институтом совершенствования клинической практики Великобритании (NICE) были предложены критерии ускоренного прогрессирования ХБП:

- стойкое снижение СКФ на ≥25% или изменение категории СКФ за последние 12 мес;
- или
- стойкое снижение СКФ на 15 мл/мин/1,73 м² в год.

Таким образом, для подтверждения ХБП и оценки темпов прогрессирования необходимо как минимум два последовательных измерения уровня креатинина крови с расчетом СКФ.

При лечении АГ у пациента с ХБП необходимо подбирать такую терапию, которая дополнительно обеспечивала бы замедление снижения СКФ и/или предупреждала, замедляла прогрессирование или вызывала регресс протеинурии.

Считается, что после 45 лет у человека начинается угасание функции почек со скоростью снижения СКФ 1 мл/мин/год (W.A. Wilmer, 2003). При таком темпе снижения почечной функции маловероятно, что человек доживет до терминальной стадии поражения почек. Если скорость снижения СКФ будет составлять 5 мл/мин/год, то шансы дожить до терминальной почечной недостаточности значительно увеличиваются. Существуют факторы, которые значительно ускоряют угасание функции почек. Их можно разделить на связанные и не связанные с типом поражения почек (диабетическая нефропатия, поражение клубочков, поликистоз почек, поражение почек после трансплантации). Кроме того, выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы. К последним относятся африканская раса, низкий уровень СКФ при рождении (у недоношенных детей не успевает созреть достаточное количество нефронов), мужской пол, пожилой возраст. К факторам, на которые мы в силах повлиять, относятся АГ, протеинурия, низкий уровень альбумина в крови, гипергликемия, курение.

Контроль АД – необходимое условие лечения нефропатии любого происхождения. То, что по мере снижения АД замедляются темпы снижения СКФ, стало известно еще в 80-х годах прошлого века, когда стандартом лечения гипертензии были β-блокаторы и диуретики. Сегодня же для контроля АД доступны более эффективные антигипертензивные средства, причем многие из них обладают еще и нефропротективными свойствами.

На сегодняшний день нет четкого понимания того, до какого уровня необходимо снижать АД, чтобы замедлить прогрессирование почечной дисфункции. Достаточно долго нефрологи использовали данные метаанализа, в котором было показано, что при уровне АД <130/85 мм рт. ст. скорость снижения СКФ оптимальна – 2 мл/мин/год (G. Bakris, 2000). В исследовании ESCAPE более жесткий контроль АД у детей с поражением почек приводил к замедлению прогрессирования заболевания. Однако другие наблюдения опровергали это. Так, в исследовании AASK не наблюдали достоверной разницы между группой интенсивного контроля АД и стандартного лечения по частоте развития общей конечной точки (терминальная почечная недостаточность, удвоение уровня креатинина, гемодиализ) у афроамериканцев с недиабетическим поражением почек. Только при наличии протеинурии появлялась разница в пользу более интенсивного контроля АД. При поликистозе двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) не влияла на скорость снижения

СКФ, несмотря на лучший контроль АД (R.W. Schrier, 2014). В исследовании SPRINT стремление достигнуть целевого уровня систолического АД <120 мм рт. ст. не сопровождалось уменьшением развития почечных событий у гипертоников с исходной ХБП, а у пациентов без исходной ХБП, напротив, способствовало увеличению частоты случаев снижения СКФ >30% (The SPRINT research group, 2015).

В действующих рекомендациях Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с АГ (2013) **принят единый целевой уровень систолического АД, к которому следует стремиться у всех пациентов – <140 мм рт. ст., в том числе при наличии ХБП (класс рекомендации Па, уровень доказательств В). При наличии явной протеинурии можно рассмотреть более низкий целевой уровень – <130 мм рт. ст. при условии контроля СКФ (класс рекомендации Пв, уровень доказательств В).**

В большинстве схем лечения больных с АГ и ХБП обязательным компонентом является один из блокаторов РАС – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), которые согласно данным многочисленных исследований оказывают благоприятное влияние на функцию почек и уменьшают альбуминурию. Двойная блокада РАС комбинацией ингибитора АПФ и БРА или этих препаратов с ингибитором ренина, несмотря на более выраженную способность уменьшать выведение белка с мочой, не рекомендуется для рутинного применения в связи с опасностью острого повреждения почек и отсутствием преимуществ по влиянию на конечные точки.

Современные рекомендации по выбору антигипертензивных препаратов первой линии у пациентов с разными типами ХБП, которые изложены в консенсусных документах нефрологических и кардиологических обществ, можно представить следующим образом:

- при диабетической нефропатии рекомендован один из блокаторов РАС – ингибитор АПФ или БРА;
- при недиабетическом поражении почек с признаками хронической почечной недостаточности первую линию терапии составляют ингибиторы АПФ, поскольку большинство исследований у этой категории больных проводилось с ними. В случае непереносимости ингибитора АПФ альтернативой является БРА;
- при недиабетическом поражении почек без признаков почечной недостаточности могут применяться любые антигипертензивные препараты первой линии, которые позволяют достигать целевого АД;
- у пациентов с посттрансплантационным поражением почек также могут применяться любые антигипертензивные препараты, поскольку не существует доказательств преимуществ каких-либо из них.

В большинстве руководств ингибиторы АПФ и БРА (сартаны) считаются эквивалентными препаратами. Однако в ряде случаев сартаны могут иметь преимущество. Это связано с их лучшей переносимостью и меньшей частотой побочных эффектов (в том числе гиперкалиемии), высокой антигипертензивной эффективностью и оптимальным фармакокинетическим профилем – сартаны выводятся преимущественно через печень, поэтому безопасно могут назначаться при любых уровнях СКФ без коррекции дозы.

Один из последних представителей класса – азилсартана медоксомил (Эдарби) – отличается наиболее стойкой связью с рецепторами к ангиотензину II типа и наиболее медленной диссоциацией комплекса блокатор/АТ₁-рецептор (M. Ojima et al., 2011), что и определяет длительность и стабильность антигипертензивного эффекта. Он не уступает, а в некоторых случаях и превосходит таковой у других сартанов и ингибиторов АПФ. Так, в одном из исследований установлено, что терапия азилсартаном приводит к более значительному снижению АД через 6 нед, чем терапия валсартаном или олмесартаном (W.V. White, 2011).

В контексте проблемы коморбидности ХБП и АГ важно, что азилсартан повышает солевую чувствительность (увеличивает экскрецию натрия), причем этот эффект выражен в большей степени, чем у кандесартана, что было установлено в экспериментальном исследовании у животных с субтотальной нефрэктомией (M. Hatanaka et al., 2016). K. Kusumoto и соавт. (2011) показали, что перевод пациентов с нефропатией с терапии олмесартаном на прием азилсартана способствует дополнительно уменьшению выраженности протеинурии. Важно, что пациенты с любой степенью хронической почечной недостаточности не нуждаются в коррекции дозы азилсартана, поскольку снижение СКФ не влияет на его фармакокинетику (R. Preston et al., 2013). В исследовании T. Kusuyama и соавт.

(2014) показано, что азилсартан более эффективен в снижении АД по сравнению с другими БРА у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. Даже при критически сниженной функции почек азилсартан обеспечивал снижение систолического АД в среднем до 131,3 мм рт. ст., что практически соответствует жесткому целевому уровню.

Увеличение потребления глюкозы инсулиночувствительными тканями у больных сахарным диабетом является дополнительным метаболическим преимуществом этого БРА (M. Iwai et al., 2007).

Учитывая взаимоотношения патофизиологические взаимосвязи АГ и ХБП, для достижения целевого АД, как правило, необходимо использовать рациональные комбинации с учетом фармакокинетики и влияния препаратов на функцию почек. Другие антигипертензивные препараты, которые способствуют достижению и поддержанию целевого АД у пациентов с ХБП в комбинации с блокатором РАС, – это диуретики, β-блокаторы и антагонисты кальция. Преимущество принадлежит фиксированным комбинациям, поскольку упрощение режима терапии способствует повышению приверженности больных к лечению.

Тиазидные (гидрохлортиазид) и тиазидоподобные (хлорталидон, индапамид) диуретики чаще всего применяются как второй компонент фиксированной комбинации при лечении АГ у пациентов с сохранной и умеренно сниженной СКФ, однако между ними есть существенные различия. Тиазидоподобные диуретики обладают более благоприятным метаболическим профилем по сравнению с гидрохлортиазидом. В метаанализе при сравнении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков показано, что последние лучше снижают и систолическое, и диастолическое АД (L. Wenjing et al., 2017). **Гипотензивный эффект хлорталидона выражен в 1,5-2 раза сильнее, чем у гидрохлортиазида в одинаковых дозах. У хлорталидона намного больше длительность действия – 48-72 ч против 16-24 ч у гидрохлортиазида. Но самое главное, что для хлорталидона существует доказательная база влияния на клинические конечные точки.**

В большом ретроспективном исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention) были включены 12 866 мужчин в возрасте 35-57 лет с высоким риском ишемической болезни сердца, у которых терапию начинали с высоких доз (50 или 100 мг) гидрохлортиазида или хлорталидона. При необходимости присоединяли второй антигипертензивный препарат для достижения целевого диастолического АД <90 мм рт. ст. В результате было показано, что хлорталидон достоверно более выражено уменьшал частоту инфаркта миокарда, стенокардии и потребность в реваскуляризации миокарда, а также снижал смертность по сравнению с гидрохлортиазидом (M.P. Dorsh et al., 2011).

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном 10-недельном исследовании III фазы изучался вопрос, какой из диуретиков в комбинации с азилсартаном обеспечивает лучшие результаты лечения АГ. Сравнивали антигипертензивный эффект комбинаций азилсартан 40 мг + хлорталидон 25 мг и азилсартан 40 мг + гидрохлортиазид 25 мг у пациентов с АГ II стадии (n=609). Целевой уровень АД на фоне первой комбинации достигался через 6 нед у 64,1% пациентов, а на фоне второй – у 45,9%. Через 10 нед после титрования дозы показатели терапевтического ответа составили 71,5 и 62,3% соответственно (G. Bakris et al., 2012).

В 12-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы у пациентов с АГ 2 степени сравнивали фиксированную комбинацию азилсартан + хлорталидон (с быстрой титрацией до высоких доз 40/25 или 80/25 мг) и фиксированную комбинацию олмесартан + гидрохлортиазид в максимальных дозах 40/25 мг. В первой группе среднее снижение клинического систолического АД составило -42,5 мм рт. ст. против -37,1 в группе пациентов, которые получали комбинацию с олмесартаном (различия достоверны; p<0,001). Достижение целевого АД (<130/80 мм рт. ст.) на фоне приема первой комбинации наблюдалось в 56,1% случаев, а на фоне второй комбинации – в 41% случаев (W.C. Cushman et al., 2012).

Таким образом, фиксированная комбинация азилсартана и хлорталидона (ЭдарбиКлор) обладает рядом преимуществ при лечении пациентов с АГ и ХБП:

- 1) оба компонента препарата не требуют коррекции доз при сниженной СКФ;
- 2) оба компонента препарата доказали эффективность и безопасность при ХБП и способны замедлять прогрессирование поражения почек;
- 3) получены прямые доказательства превосходства ЭдарбиКлор над другими фиксированными комбинациями БРА и диуретика в отношении достижения целевого уровня АД.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Статья печатается при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/AZI/1117/0035