Азилсартан и хлорталидон – идеальные партнеры в контроле АД у трудных пациентов

По материалам Совета экспертов (19 сентября 2017 года, г. Киев)

Состав Совета экспертов: главный врач Одесского областного кардиологического диспансера, д. мед. н., профессор **Светлана Алексеевна Андреевская**; заведующий кафедрой функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), д. мед. н., профессор **Олег Иосифович Жаринов**; д. мед. н., профессор кафедры внутренней медицины № 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» **Елена Акиндиновна Коваль**; и. о. заведующей отдела гипертонической болезни сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), д. мед. н. **Лариса Анатольевна Мищенко**; ведущий научный сотрудник отдела симптоматических артериальных гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», д. мед. н., профессор **Анна Дмитриевна Радченко**; д. мед. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова **Леся Викторовна Распутина**; заведующий отделом симптоматических артериальных гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», д. мед. н., профессор **Юрий Николаевич Сиренко**; заведующий кафедрой внутренней медицины физической реабилитации и спортивной медицины Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы), д. мед. н., профессор **Виктор Корнеевич Тащук**; заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, д. мед. н., профессор **Вера Иосифовна Целуйко**; доцент кафедры лучевой диагностики факультета последипломного образования Львовского медицинского университета им. Данила Галицкого, к. мед. н. **Ульяна Петровна Черняга-Ройко**.

19 сентября 2017 года в г. Киеве состоялся Совет экспертов, участники которого рассмотрели пути улучшения контроля артериального давления (АД) в Украине, а также проблемы, связанные с ведением пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и коморбидными состояниями. В ходе мероприятия были рассмотрены возможности комбинированной антигипертензивной терапии с использованием блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) азилсартана и тиазидоподобного диуретика хлорталидона. Выводы, к которым пришли эксперты – ведущие украинские специалисты в области кардиологии, помогут практикующим врачам сориентироваться, в каких клинических ситуациях данная антигипертензивная комбинация обеспечит наибольшие преимущества.

Ситуация в области контроля АД в Украине

Обсуждение:

В Украине доля пациентов с АГ, получающих эффективное лечение, не превышает 12-13% (И.М. Горбась и соавт., 2011). При этом очень остро стоит вопрос о контроле АД в наиболее многочисленной когорте пациентов – в возрасте 55-60 лет, то есть у людей, которые ведут достаточно активный образ жизни и в скором времени будут составлять значительную долю в структуре работающих лиц.

Европейскими экспертами на сегодня рекомендованы целевые значения АД ≤140/90 мм рт. ст. в общей популяции и ≤130/80 мм рт. ст. у определенных категорий пациентов (например, с сопутствующей хронической болезнью почек – ХБП). В последнее время появляются данные, свидетельствующие о возможной пользе более интенсивного снижения систолического АД. Однако для Украины более низкие целевые цифры АД пока выглядят недостижимыми, и главной задачей на сегодня является внедрение действующих европейских рекомендаций в клиническую практику.

Почему, несмотря на активную образовательную работу среди практикующих врачей и доступность современных антигипертензивных препаратов в Украине, за последние годы не наблюдается положительных сдвигов в области контроля АД в популяции?

Профессор Ю.Н. Сиренко: «Одним из препятствий на пути к улучшению контроля АД является инерция врачей в отношении применения новых антигипертензивных средств. На мой взгляд, те антигипертензивные препараты и комбинации, которые широко используются в Украине, не покрывают сегодняшние потребности антигипертензивной терапии. К сожалению, украинские специалисты часто предпочитают устаревшие средства, игнорируя доступность современных высокоэффективных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), БРА и новых двойных и тройных комбинаций на их основе».

Выводы экспертов:

- **За последние десятилетия популяция больных АГ существенно изменилась: увеличилось количество пациентов с сопутствующими состояниями, повышающими кардиоваскулярный риск и затрудняющими контроль АД (ХБП, сахарный диабет – СД).**
- **Новые антигипертензивные препараты и их комбинации разработаны с учетом изменившихся требований к средствам для лечения АГ, среди которых эффективный контроль АД на протяжении 24 ч, метаболическая нейтральность, хорошая переносимость, возможность безопасного применения при сопутствующих состояниях.**
- **В Украине доступны современные высокоэффективные антигипертензивные препараты и их комбинации, в том числе те, которые являются «последним словом» фармацевтической науки.**
- **Следует активно использовать возможности, которые предоставляют нам достижения фармацевтической отрасли, и продолжать поиск новых путей для улучшения контроля АД в популяции.**

Использование диуретиков в современной моно- и комбинированной терапии АГ

Обсуждение:

Для лечения пациентов с АГ рекомендованы тиазидные и тиазидоподобные диуретики как препараты первой линии терапии. Диуретики входят в состав многих фиксированных антигипертензивных комбинаций, включающих блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), и являются обязательным компонентом терапии резистентной АГ. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики широко используются в лечении АГ в развитых странах. В Украине в последние годы наблюдается резкое снижение частоты назначения диуретиков в терапии АГ как монопрепаратов, а параллельно замечен рост применения фиксированных комбинаций с диуретиком. Наиболее часто в Украине применяется представитель первого поколения тиазидных диуретиков гидрохлортиазид (ГХТЗ), хотя в США одним из лидеров по частоте назначения среди антигипертензивных средств является тиазидоподобный диуретик хлорталидон*. В Украине хлорталидон представлен только в составе фиксированных комбинаций, среди которых особое внимание привлекает двойная фиксированная антигипертензивная комбинация, включающая тиазидоподобный диуретик хлорталидон и современный БРА азилсартан.

Не превышают ли риски, связанные с побочными эффектами тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, пользу от применения этих препаратов?

Профессор Ю.Н. Сиренко: «В практическом отношении важно, что тиазидные диуретики эффективно снижают АД и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, что и продемонстрировано в крупных рандомизированных исследованиях. В целом если сравнивать частоту побочных эффектов при использовании диуретиков и других антигипертензивных препаратов, то разница оказывается небольшой. Таким образом, в большинстве случаев отказ от диуретической терапии объясняется необоснованными предубеждениями в отношении диуретиков, нежеланием врачей контролировать процесс лечения и незнанием особенностей диуретической терапии».

Профессор А.Д. Радченко: «Применение тиазидов в низких дозах в составе комбинированной терапии с блокаторами РАС снижает риск развития нарушений углеводного обмена и гипокалиемии. Кроме того, выбор в пользу тиазидоподобных диуретиков, которые обладают более благоприятным метаболическим профилем по сравнению с ГХТЗ, также снизит возможные риски».

К. мед. н. У.П. Черняга-Ройко: «Врачи часто опасаются развития аритмий на фоне применения диуретиков, но в реальной практике серьезные нарушения ритма сердца при приеме тиазидов наблюдаются редко. В одном из исследований, проведенных на клинической базе нашего университета, мы оценивали частоту развития аритмий на фоне применения диуретиков. Согласно полученным результатам частота этих осложнений у пациентов, получавших диуретическую терапию, не только не увеличивалась, но даже снижалась».

*Согласно руководству Американской ассоциации сердца по лечению АГ (AHA, 2017) хлорталидон является препаратом выбора для начала антигипертензивной монотерапии.

Необходим ли дифференцированный подход к выбору диуретика для антигипертензивной терапии?

Профессор А.Д. Радченко: «Тиазидоподобные диуретики, в частности хлорталидон, следует рассматривать как более эффективные средства по сравнению с ГХТЗ в отношении степени снижения АД и длительности антигипертензивного эффекта. Установлено, что риск развития гипонатриемии на фоне применения хлорталидона достоверно ниже, чем при использовании ГХТЗ (66 против 90%) (The American Journal of Medicine, 2014). Хлорталидон в дозах 25 и 12,5 мг не отличается от плацебо по влиянию на уровень калия в сыворотке крови (B.J. Materson et al., 1978; M. Cirillo et al., 2014). В исследовании MRFIT при использовании хлорталидона наблюдалось менее выраженное негативное влияние терапии на метаболические параметры (уровень глюкозы, мочевой кислоты, холестерина) по сравнению с ГХТЗ (Hypertension, 2011). Таким образом, при необходимости в диуретической терапии при АГ предпочтение следует отдавать тиазидоподобным диуретикам».

Профессор Е.А. Коваль: «Если говорить о влиянии тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на метаболические параметры, в частности на уровень калия в крови, то ГХТЗ и спиронолактон – это препараты, которые находятся по разные стороны от золотой середины. Возможно, хлорталидон более приближен к золотой середине как препарат, сопряженный с гораздо меньшим риском развития гипокалиемии и гипонатриемии».

Д. мед. н. Л.А. Мищенко: «Хлорталидон обладает очень длительным антигипертензивным действием, и это одно из его важных преимуществ перед остальными диуретиками».

Профессор О.И. Жаринов: «Сегодня мы имеем возможность назначать один из лучших и хорошо изученных диуретиков – хлорталидон и использовать его важные преимущества, в частности большую безопасность по сравнению с ГХТЗ, отсутствие влияния на течение СД».

Выводы экспертов:

- **В Украине наряду с недостаточно активным использованием современных высокоэффективных антигипертензивных препаратов, таких как БРА, наблюдается недооценка роли диуретиков в обеспечении контроля АД.**
- **Проведение диуретической терапии в составе антигипертензивного лечения требует дифференцированного подхода к выбору диуретика и правильного подбора доз. Это позволит существенно повысить эффективность контроля АД без ухудшения профиля безопасности терапии.**
- **Помимо новых высокоэффективных средств, большого внимания заслуживают препараты, которые не так давно появились в Украине, но много лет используются за рубежом, став «классикой в своем жанре». В группе диуретиков к таким препаратам относится хлорталидон, который более безопасен в отношении влияния на метаболические показатели и электролитный баланс по сравнению с ГХТЗ.**

Аспекты комбинированного лечения АГ. Преимущества сочетанного применения БРА и диуретиков

Обсуждение:

Эффекты комбинации азилсартана (40 мг) и хлорталидона (12,5 мг) изучались в специально спланированных клинических исследованиях. Интересны результаты, полученные при сравнении этой комбинации с другой комбинацией современного БРА олмесартана и ГХТЗ.

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном 10-недельном исследовании III фазы сравнивали антигипертензивный эффект комбинаций азилсартан 40 мг + хлорталидон 25 мг и азилсартан 40 мг + ГХТЗ 25 мг у пациентов с АГ II стадии (n=609). Целевой уровень АД на фоне 1-й комбинации достигался через 6 нед у 64,1% пациентов, а на фоне 2-й – у 45,9% пациентов, а через 10 нед после титрования дозы – у 71,5 и 62,3% пациентов соответственно (G. Bakris et al., 2012).

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном 12-недельном исследовании с форсированным титрованием III фазы у пациентов с АГ II стадии сравнивали эффективность комбинаций азилсартан 40 мг + хлорталидон 25 мг и олмесартан 40 мг + ГХТЗ 25 мг. В результате снижение офисного и суточного систолического АД на фоне применения 1-й комбинации составило 42,5 и 33,9 мм рт. ст. соответственно, а на фоне 2-й – 37,1 и 27,5 мм рт. ст. Практически одинаковый гипотензивный эффект отмечен при использовании азилсартана в дозе 40 и 80 мг. Достижение оптимального АД (<130/80 мм рт. ст.) на фоне 1-й комбинации наблюдалось в 56,1% случаев, а на фоне 2-й комбинации – в 41% случаев (W.C. Cushman et al., 2012).

Сравнение эффектов этих двух современных антигипертензивных комбинаций проводили также J.M. Neutel и соавт. (2017). В международное открытое рандомизированное мультицентровое 52-недельное исследование в параллельных группах были включены пациенты из США и Европы. В Европе применяли олмесартан в дозе 20 мг и титровали только ГХТЗ. На 52-й неделе наблюдения снижение АД на фоне применения комбинации азилсартан + хлорталидон составило 42/18 мм рт. ст., а на фоне комбинации олмесартан + ГХТЗ – 38/16 мм рт. ст. В титрации начальной дозы для достижения целевого АД нуждались 32% пациентов, принимавших комбинацию азилсартана и хлорталидона, и 49% пациентов, принимавших олмесартан и ГХТЗ.

Частота нежелательных побочных эффектов в группах была сопоставимой. На протяжении всего исследования сохранялось лучшее снижение АД в группе азилсартана и хлорталидона при меньшей необходимости титрации препарата (32,3 против 48,9%).

Каковы преимущества фиксированной комбинации азилсартана и хлорталидона? Следует ли изменять дозы препаратов?

Профессор Ю.Н. Сиренко: «Мы должны рекомендовать те дозы препаратов, которые применялись в исследованиях, иначе трудно рассчитывать на результаты, ради которых назначается терапия. Дозы азилсартана и хлорталидона в составе фиксированной комбинации 40 и 25 мг отобраны для клинического применения на основании результатов тщательного анализа интенсивности и потенцирования антигипертензивного действия при сохранении приемлемого профиля безопасности. Как показали клинические исследования, доза азилсартана 40 мг обеспечивает оптимальный антигипертензивный эффект, в том числе у пациентов высокого риска и у тех, кто имеет трудности со снижением АД. Дальнейшее титрование дозы не приводит к усилению антигипертензивного эффекта. Эффекты хлорталидона в дозе 25 мг оценивали в исследованиях SHEP и ALLHAT, и этот препарат продемонстрировал эффективность в плане снижения частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ. Фиксированная комбинация с дозировкой хлорталидона 12,5 мг предназначена для пациентов с высоким риском неблагоприятных метаболических реакций. Преимущество фиксированной комбинации азилсартана и хлорталидона в том, что таким образом исключается возможность самостоятельного снижения дозы пациентом или приема только одного из компонентов».

Профессор Е.А. Коваль: «Доза хлорталидона 25 мг хорошо изучена в исследованиях и давно используется в клинической практике. Во многих странах хлорталидон успешно применяют именно в этой дозе».

Выводы экспертов:

- **Новая антигипертензивная фиксированная комбинация азилсартана и хлорталидона обладает убедительной доказательной базой в лечении АГ и превосходит комбинации азилсартана и ГХТЗ, а также олмесартана и ГХТЗ по выраженности антигипертензивного действия.**
- **Комбинация содержит оптимальные дозы азилсартана и хлорталидона, которые обеспечивают необходимое снижение АД в ситуациях, когда цели являются труднодостижимыми.**

Фиксированная комбинация азилсартана и хлорталидона в лечении пациентов с АГ и сопутствующей патологией

Обсуждение:

ХБП – частая сопутствующая патология у больных АГ вследствие наличия общих патогенетических механизмов этих заболеваний. Большое количество пациентов с сопутствующей ХБП среди больных АГ – это тревожный сигнал для врачей, поскольку установлена четкая зависимость между значениями скорости клубочковой фильтрации (СКФ), риском смерти, частотой сердечно-сосудистых событий и госпитализаций.

Запуск кардиоренального континуума происходит уже на ранних стадиях развития АГ, поэтому особую актуальность сегодня приобретает наличие у антигипертензивных препаратов нефропротекторных свойств. Следует помнить, что, с одной стороны, блокаторы РАС являются препаратами выбора для пациентов с нефропатиями, с другой – их применение связано с повышением уровня креатинина крови, что, в свою очередь, увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Показано, в частности, что увеличение уровня креатинина связано с увеличением риска развития инфаркта миокарда (M. Schmidt et al., 2017).

Если рассматривать выбор блокатора РАС с точки зрения влияния на почечную функцию, то современным требованиям полностью соответствуют препараты группы БРА. В рандомизированных исследованиях БРА продемонстрировали эффективность в профилактике и снижении выраженности почечной дисфункции у пациентов с АГ. Кроме того, БРА имеют преимущественно печеночный путь выведения в отличие от ИАПФ (у них преобладает почечная элиминация).

Доказательная база азилсартана демонстрирует, что этот препарат обладает беспрецедентными данными в отношении эффективности контроля АД у пациентов с ХБП, в том числе с терминальной стадией заболевания (E. Angeloni et al., 2016). Азилсартан не требует снижения дозы у пациентов с почечной дисфункцией, что увеличивает шансы на достижение целевых уровней АД. Азилсартан не увеличивает выраженность гиперкалиемии, и эти данные очень важны, учитывая что гиперкалиемия является распространенной причиной смерти у пациентов с ХБП.

Еще одним частым сопутствующим заболеванием у пациентов с АГ, которое значительно увеличивает сердечно-сосудистый риск, является СД. Азилсартан продемонстрировал эффективность в контроле АД у пациентов с СД и преимущества в лечении этой категории больных перед другими современными высокоэффективными БРА – валсартаном и олмесартаном (W.B. White et al., 2016). Установлено также, что азилсартан увеличивает потребление глюкозы инсулиночувствительными тканями у больных СД.

Может ли азилсартан применяться в комбинации с хлорталидоном у пациентов с ХБП и СД?

Профессор А.Д. Радченко: «Хлорталидон как представитель группы тиазидоподобных диуретиков может применяться при сниженной почечной функции, в отличие от ГХТЗ, эффективность которого при СКФ <60 мл/мин значительно снижается. Кроме того, хлорталидон снижает уровень калия в крови, что наряду с нейтральным влиянием азилсартана на этот параметр является дополнительным аргументом в пользу применения данной комбинации при ХБП».

Профессор В.И. Целуйко: «Хлорталидон имеет ряд преимуществ в лечении пациентов с АГ и ХБП, поскольку его антигипертензивный эффект не зависит от функции почек, а частота побочных эффектов при наличии ХБП не увеличивается».

Профессор Ю.Н. Сиренко: «Необходимо преодолеть предубеждение врачей в отношении применения диуретиков при СД. У пациентов с СД, которые относятся к группе высокого риска, главным является снижение АД любыми способами, поэтому диуретики не следует исключать из перечня препаратов, которые могут быть назначены».

Выводы экспертов:

- **Попытки лечить сегодня пациентов с АГ по стандартам 20-летней давности отбрасывают нас далеко назад от главной цели – снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в стране.**
- **Следует продолжать изучать особенности разных антигипертензивных комбинаций для того, чтобы сделать терапию АГ более индивидуализированной.**
- **Появление в Украине новой фиксированной антигипертензивной комбинации азилсартана и хлорталидона – это возможность применения в клинической практике одних из лучших препаратов в своих группах.**
- **Комбинация азилсартана и хлорталидона – один из лучших «альянсов», созданных для борьбы за улучшение контроля АД с точки зрения эффективности в снижении АД, безопасности и возможностей лечения наиболее трудных пациентов.**

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Статья печатается при поддержке ООО «Такеда Украина».

UA/AZI/0218/0002

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ

для снижения и контроля АД в течение суток[1]

АЗИЛСАРТАН

превосходит другие сартаны в антигипертензивном эффекте[2]

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 препарат; анурия; резистентная к терапии гипокалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия; тяжелые нарушения функции печени и почек (клиренс креатинина <30 мл / мин); холестаз, 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.

UA/EDA/0817/0004

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 медицинскихи фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Takeda

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