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 адекватно не контролируется 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

Нужны ли нам новые антигипертензивные комбинации, или Как из «вчера» попасть в «завтра»?

Несмотря на активную позицию экспертных сообществ и доступность современных антигипертензивных препаратов, проблемы, связанные с неудовлетворительным контролем артериального давления (АД), сохраняют свою актуальность. Каждый день кардиологам, терапевтам, семейным врачам приходится выбирать, какие препараты и в каких дозах назначить, чтобы добиться контроля над артериальной гипертензией (АГ) у сложных пациентов с целым «букетом» факторов риска и сопутствующими заболеваниями, которые затрудняют снижение АД. Как снизить АД быстро, комфортно, с минимальным количеством дополнительных визитов и затрат и ровно настолько, чтобы достигнуть целевого уровня, не «уронив» до опасных низких цифр? Необходимо ли искать для этого новые антигипертензивные комбинации или достаточно того арсенала, который уже есть в нашем распоряжении? На эти и другие актуальные вопросы отвечает заведующий отделом симптоматических артериальных гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.

Ю.Н. Сиренко

Юрий Николаевич, что, по Вашему мнению, может изменить ситуацию в области контроля АД – новые концепции, подходы к терапии, новые средства?

– Достижение целевых уровней АД действительно остается актуальной проблемой для всех стран, даже для тех, где созданы эффективные системы здравоохранения. В США снизить АД до целевых цифр удается менее чем у 50% пациентов. В нашей стране эффективный контроль АД обеспечивается не более чем в 15% случаев в городской популяции больных, а в сельской ситуация выглядит еще более катастрофической.

Концепции и принципы антигипертензивной терапии, рекомендуемые экспертными сообществами Европы и США, кардинально не менялись на протяжении последних 10 лет, и вряд ли это произойдет в ближайшем будущем. Время от времени изменяются взгляды на целевые уровни АД, и следует отметить, что сегодня наблюдается тенденция к их ужесточению. В новом американском руководстве по ведению взрослых пациентов с АГ (2017) даже изменена классификация заболевания и предлагается АГ 1 степени констатировать при цифрах 130-139/80-89 мм рт. ст. На позицию американских экспертов повлияли данные, полученные в исследованиях SPRINT, ACCORD и SPS-3, которые подтвердили пользу от дополнительного снижения АД по сравнению с принятыми ранее целевыми цифрами.

Однако даже привычная для нас цель – снижение АД до уровня <140/90 мм рт. ст., прописанная в действующих европейских рекомендациях и украинском клиническом протоколе, чаще всего остается недосягаемой. Среди причин сложившейся ситуации не только пресловутый «человеческий фактор», но и недостаточно эффективные средства, используемые для достижения цели.

На мой взгляд, сегодня при поиске новых возможностей для улучшения контроля АД в популяции следует сосредоточить внимание именно на антигипертензивных средствах, в частности на представителях самых последних поколений препаратов. **Например, группа блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) за последние годы пополнилась новыми средствами, которые демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность у самых трудных больных АГ – с сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек (ХБП) и другими состояниями и заболеваниями, при которых достижение целевых значений АД является трудной задачей.** Кроме того, появились новые фиксированные комбинации (ФК) на основе этих препаратов, и это важно, учитывая, что у большинства пациентов с АГ достичь целевых значений АД можно только путем использования комбинированной антигипертензивной терапии минимум двумя препаратами разных классов. Установлено, что применение ФК повышает эффективность антигипертензивного лечения на 25% (S. Bangalore et al., 2007). Также использование ФК делает лечение удобным и повышает приверженность пациентов к длительному приему препаратов. Назначение ФК двух препаратов рекомендовано при неэффективности монотерапии, а также должно быть первым шагом в лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска или с высоким исходным уровнем АД – на этом делается акцент как в европейских рекомендациях, так и в действующем украинском протоколе.

В перечень рекомендованных классов антигипертензивных препаратов входят диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), БРА, блокаторы кальциевых каналов и β-адреноблокаторы. К наиболее изученным и популярным относится комбинация диуретика с ингибитором ренин-ангиотензиновой системы – ИАПФ или БРА. И здесь врачи сталкиваются с проблемой выбора, ведь арсенал двойных ФК отличается большим разнообразием. С другой стороны, в реальной практике постоянно увеличивается количество пациентов с АГ и сопутствующей патологией, что обусловливает ужесточение требований к препаратам для снижения АД и одновременно ограничивает их выбор. **Новые ФК на основе высокоэффективных БРА в таких ситуациях могут быть оптимальным выбором, учитывая, что одним из важных преимуществ БРА является благоприятный профиль безопасности. Как показали метаанализы, у пациентов с АГ ИАПФ и БРА обеспечивают сопоставимую эффективность в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности, частоты развития инфаркта миокарда, инсульта, терминальной стадии ХБП при достоверно меньшей частоте вынужденной отмены БРА, чем ИАПФ, в связи с побочными эффектами** (B.S. Heran et al., 2008; S. Bangalore et al., 2011). Появляются публикации, в которых авторы вообще ставят под сомнение целесообразность назначения ИАПФ пациентам с АГ и дополнительными показаниями (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, ХБП), учитывая сравнимую эффективность при гораздо лучшей переносимости БРА (F.H. Messerli, S. Bangalore et al., 2018).

Но ведь ФК на основе сартанов давно присутствуют и в Украине…

– Присутствуют, но недостаточно используются. На мой взгляд, консервативная позиция врачей в отношении выбора антигипертензивных средств является одним из препятствий на пути к улучшению контроля АД. К сожалению, украинские специалисты игнорируют преимущества современных БРА и новых комбинаций на их основе, а те препараты и комбинации, которые назначаются в нашей стране, не покрывают всех потребностей реальной практики. Согласно статистике аптечных продаж за последние два года в Украине частота назначений БРА, как и комбинаций, содержащих БРА, практически не изменилась и остается незначительной, не превышая 7%. Лидерами продаж по-прежнему являются ИАПФ и комбинации на их основе: 47 и 40% соответственно в 2017 г. Бытует мнение, что БРА – это альтернатива ИАПФ в случаях плохой переносимости последних. Но опыт западных стран свидетельствует о противоположном. Европейские врачи давно оценили преимущества БРА в достижении и удержании целевого АД, поэтому препараты этого класса чаще всего назначаются пациентам с АГ, в том числе в качестве стартовой терапии. Так, на фармацевтическом рынке Франции доля комбинаций БРА и диуретиков в структуре назначений для контроля АД составляет 62,3%, в Италии – 54,9%, в Германии – 46,5% (X. Girerd et al., 2010). При сравнении этих данных с нашими показателями становится очевидным, что крайне неудовлетворительный контроль АД в украинской популяции во многом обусловлен недостаточно широким использованием возможностей, связанных с применением современных антигипертензивных препаратов. Даже комбинации на основе БРА первых поколений назначаются крайне редко, а ведь уже появились новые ФК с еще большим клиническим потенциалом. В частности, к ним относится комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном, которая была недавно зарегистрирована на украинском рынке под торговым названием ЭдарбиКлор.

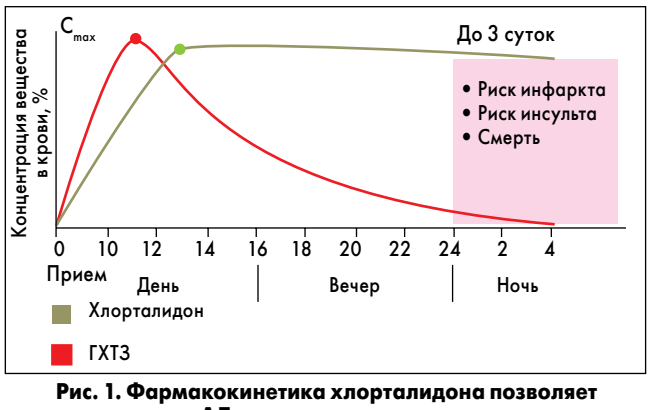

Рис. 1. Фармакокинетика хлорталидона позволяет контролировать АД в течение суток, в том числе в ранние утренние часы

В чем особенности комбинации азилсартана и хлорталидона?

– Данная комбинация разработана с учетом изменившихся требований к средствам для лечения АГ, среди которых – эффективный контроль АД на протяжении 24 ч при однократном приеме в течение суток, метаболическая нейтральность, хорошая переносимость, возможность безопасного применения при сопутствующих состояниях, наличие доказательных данных в отношении влияния на клинические исходы АГ.

Азилсартана медоксомил представляет собой БРА последнего поколения, и он одобрен в странах Европейского Союза в дозах 20-80 мг/сут для лечения АГ в монотерапии или в комбинации с другими препаратами. В Украине азилсартан известен с 2013 г. под названием Эдарби. Азилсартан отличается мощным и длительным антигипертензивным эффектом, который сохраняется на протяжении суток при однократном приеме. В сравнительных исследованиях с суточным мониторированием АД азилсартана медоксомил превзошел валсартан и олмесартан в максимальных дозах по степени снижения АД (W.B. White et al., 2011, 2016).

Хлорталидон – тиазидоподобный диуретик, который подавляет активную реабсорбцию ионов натрия в начальной части почечных канальцев, усиливая выведение ионов натрия и хлора и стимулируя диурез. Это хорошо известный препарат с длительной историей применения в области лечения АГ.

В ходе клинических исследований определены оптимальные дозы компонентов комбинации азилсартана и хлорталидона: 40/12,5 и 40/25 мг соответственно. ФК с дозировкой хлорталидона 12,5 мг предназначена для пациентов с высоким риском неблагоприятных метаболических реакций. Очень важно, что, принимая ФК, пациент не может самостоятельно изменять дозировки ее компонентов, и это повышает вероятность достижения того уровня АД, на который рассчитывает врач при подборе доз.

Почему для комбинации с азилсартаном из группы тиазидных диуретиков был выбран хлорталидон?

– Это ожидаемый вопрос, учитывая, что хлорталидон появился в нашей стране не так давно и только в составе фиксированных комбинаций. В США этот диуретик широко используется на протяжении нескольких десятилетий, в Украине же наиболее «популярен» гидрохлортиазид (ГХТЗ).

Хлорталидон обладает рядом преимуществ перед ГХТЗ: у него намного больше период полувыведения (45-60 ч) по сравнению с ГХТЗ (8-15 ч), а значит, и длительность антигипертензивного действия. Фармакокинетика хлорталидона позволяет при однократном приеме удерживать АД в течение суток, в том числе в самые опасные ранние утренние часы (рис. 1).

Продолжение на стр. 44.

Нужны ли нам новые антигипертензивные комбинации, или Как из «вчера» попасть в «завтра»?

Продолжение. Начало на стр. 43.

Антигипертензивный эффект хлорталидона превышает таковой ГХТЗ в 1,5-2 раза при использовании препаратов в эквивалентных дозах. Вероятно, это обусловлено не только выведением жидкости и натрия из организма, но и сосудистыми эффектами хлорталидона, которые еще недостаточно изучены.

Следует отметить, что среди врачей существуют предубеждения в отношении применения диуретиков в лечении АГ, и они во многом обусловлены дозозависимыми побочными эффектами, такими как нарушение электролитного баланса и ухудшение показателей углеводного и липидного обмена. Однако эти эффекты более характерны именно для ГХТЗ. Установлено, что риск развития гипонатриемии на фоне применения хлорталидона достоверно ниже, чем при использовании ГХТЗ. В исследовании MRFIT при использовании хлорталидона наблюдалось менее выраженное негативное влияние терапии на метаболические параметры (уровень глюкозы, мочевой кислоты, холестерина) по сравнению с ГХТЗ.

Что касается риска возникновения гипокалиемии, то все диуретики, кроме калийсберегающих, приводят к потере калия и могут вызывать гипокалиемию при использовании в высоких дозах. Однако в длительном сравнительном исследовании с использованием ФК азилсартана с хлорталидоном или с ГХТЗ случаи гипокалиемии на фоне терапии были редкими (≤1,0%) в обеих группах (J.M. Neutel et al., 2017).

Следовательно, хлорталидон эффективнее снижает АД и более безопасен в отношении влияния на метаболические показатели и электролитный баланс по сравнению с ГХТЗ. И наконец, хлорталидон обладает достаточно убедительной доказательной базой в области влияния на клинические исходы АГ. В крупных исследованиях HDFP, SHEP и ALLHAT хлорталидон обеспечивал снижение смертности и частоты кардиоваскулярных событий у пациентов с АГ, а в исследовании MRFIT превзошел ГХТЗ по влиянию на эти важные конечные точки (рис. 2).

Учитывая вышеизложенное, более широкое внедрение хлорталидона в клиническую практику можно рассматривать как один из важных шагов в направлении оптимизации комбинированной терапии АГ.

Какие преимущества можно получить при лечении пациентов с АГ комбинацией азилсартана с хлорталидоном?

– Хлорталидон потенцирует эффекты азилсартана, что обеспечивает беспрецедентно мощный синергичный антигипертензивный эффект по сравнению с другими ФК БРА + диуретик (табл.). По данным исследований длительностью от 6 до 52 нед с суточным мониторированием АД, ЭдарбиКлор превосходит комбинации азилсартана и ГХТЗ, а также олмесартана и ГХТЗ по выраженности и стабильности антигипертензивного действия при меньшей необходимости в титрации доз (G. Bakris et al., 2012; W.C. Cushman et al., 2012; J.M. Neutel et al., 2017).

При этом чем выше исходное систолическое АД (САД), тем более выраженный эффект обеспечивает ЭдарбиКлор (рис. 3). Это позволяет улучшить контроль АД у пациентов, которые плохо отвечали на предыдущую терапию другими БРА и «вывести» их из зоны высокого или очень высокого риска.

Особого внимания заслуживают преимущества ФК азилсартана и хлорталидона у пациентов с ХБП и СД, доля которых в популяции гипертоников оставляет около 20%. Известно, что у этих пациентов трудно достичь контроля АД обычными способами.

ХБП является одной из наиболее частых причин рефрактерной АГ. Трудности в снижении АД при наличии ХБП диктуют необходимость назначения высоких доз антигипертензивных средств, однако в инструкциях многих препаратов рекомендовано снижать дозы на 25-50% в случае нарушения почечной функции. В этих случаях врачи сталкиваются с проблемой неэффективности низких доз. **ЭдарбиКлор имеет безусловные преимущества в лечении таких больных, поскольку оба его компонента не требуют титрования доз при сниженной функции почек.** Степень почечной недостаточности не влияет на метаболизм и скорость выведения азилсартана, поэтому пациенты с ХБП не нуждаются в коррекции дозы препарата независимо от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Этим азилсартан выигрышно отличается от ИАПФ, применение которых требует мониторирования функции почек на фоне терапии, медленной титрации при лечении «уязвимых» пациентов (с исходно сниженной СКФ, сердечной недостаточностью).

Более того, азилсартан продемонстрировал преимущество перед другим современным БРА – олмесартаном – в лечении пациентов, которые находились на гемодиализе. Перевод этих больных с терапии олмесартаном на азилсартан способствовал улучшению контроля АД. Также показано, что азилсартан не увеличивает выраженность гиперкалиемии и может снижать риск смерти у больных, получающих гемодиализ (A. Ukimura et al., 2015).

Что касается хлорталидона, то его антигипертензивный эффект также не зависит от функции почек, а о преимуществах в отношении метаболической безопасности и сохранении электролитов крови уже было сказано.

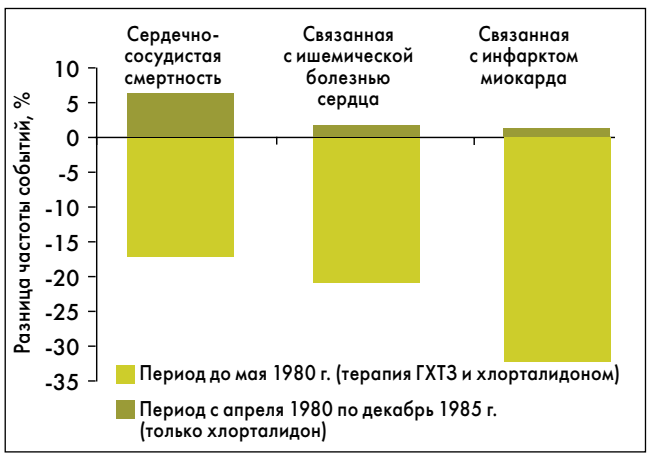

Рис. 2. Терапия хлорталидоном ассоциирована со снижением сердечно-сосудистой смертности: анализ исследования MRFIT

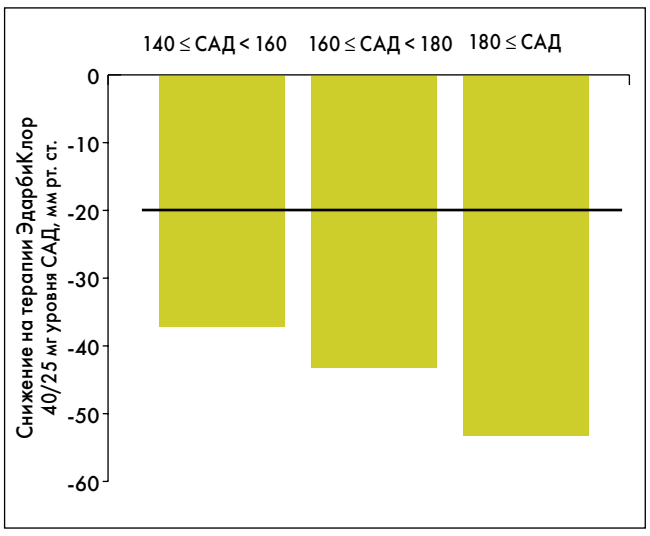

Рис. 3. Чем выше исходный уровень САД, тем более выражен антигипертензивный эффект ЭдарбиКлор

Таблица. **Антигипертензивная эффективность ФК азилсартана и хлорталидона по сравнению с другими комбинациями БРА с диуретиками**

Автор, год	Длительность	Комбинация	Доза	n	Исходное АД, мм рт. ст.	Снижение АД, мм рт. ст.
Bonner et al., 2011	12 нед	Кандесартан + ГХТЗ	16+12,5	3337	160/95	29/14
Edes et al., 2009	8 нед	Кандесартан + ГХТЗ	32+25	1524	Диастолическое 90-114	21/14
Bachse et al., 2002	8 нед	ЭПР + ГХТЗ	600+12,5	152	155/100	12/11 (vs ЭПР 600)
Rosenbaum et al., 2012	8 нед	ОЛМ + ГХТЗ	20+12,5 20+25 40+12,5 40+25	262 474 263 607	156/97 153/97 154/98 154/97	7/4 (vs ОЛМ 40) 12/8 (vs ОЛМ 40) 9/5 (vs ОЛМ 40) 14/9 (vs ОЛМ 40)
Satura et al., 2007	8 нед	ЛОЗ + ГХТЗ	50+12,5 50+6,25 25+6,25	154 159 153	154/101 155/101 155/101	18/13 (vs ЛОЗ 50 и ГХТЗ 12,5) 15/10 (vs ГХТЗ 12,5) 14/10
Salemo et al., 2004	6 нед	ЛОЗ + ГХТЗ	50/100+12,5/25	393	171/113	25/18
Neutel el al., 2008	8 нед	Ирбесартан + ГХТЗ	150/300+12,5/25	303	162/98	27/15
Calhoun el al., 2008	6 нед	Валсартан + ГХТЗ	160/320+12,5/25	307	169/112	33/24
Lacourclere et al., 2001, 2002	8 нед	ТЕЛ + ГХТЗ	40+12,5 80+12,5	159 246	147/96 149/96	11/7(vs ТЕЛ 40) 13/8 (vs ТЕЛ 80)
Bica et al., 2012	8 нед	Азилсартан + хлорталидон	20+12,5 20+25 40+12,5 40+25 80+12,5 80+25	156 154 147 156 153 162	165/95 165/96 165/96 164/94 165/94 164/94	34/14 37/16 37/16 40/17 37/17 40/19

Примечания. ЭПР – эпросартан; ОЛМ – олмесартан; ЛОЗ – лозартан; ТЕЛ – телмисартан.

Чтобы подвести итоги, обозначьте, пожалуйста: у каких пациентов с АГ будет целесообразным назначение комбинации азилсартана и хлорталидона?

– Применение ФК азилсартана медоксомила с хлорталидоном является перспективным у следующих категорий пациентов с АГ:

- с СД или предиабетом;
- с ХБП, включая терминальную стадию почечной недостаточности;
- с исходно высокими значениями САД (>160 мм рт. ст.);
- с трудностями в достижении целевого АД на фоне предыдущей терапии, в том числе с использованием других БРА.

В заключение можно сказать, что ЭдарбиКлор – это комбинация не только сегодняшнего дня, но и препарат «на перспективу», поскольку он позволяет достигать более низких целевых уровней АД, чем те, что рекомендованы на данный момент европейскими экспертами для общей популяции пациентов с АГ(≤140/90 мм рт. ст.). В случае если в обновленных европейских рекомендациях, которые ожидаются в текущем году, требования к снижению АД ужесточатся в соответствии с накопленной доказательной базой, как это произошло в США, то мы уже имеем надежное средство, которое поможет достигать новых целей. Но если мы не преодолеем сегодня инертность в отношении использования новых возможностей, то наше «завтра» будет таким же, как «вчера».

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

Статья печатается при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/AZI/0418/0008