Оновлення в антигіпертензивній терапії відповідно до рекомендацій 2018 року: місце комбінованих препаратів

Незважаючи на всі досягнення сучасної медичної науки, артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з провідних медико-соціальних проблем. АГ є дуже поширеним патологічним станом: у 2015 році у світі нараховувалося 1,3 млрд осіб з цією хворобою, у Центральній та Східній Європі – понад 150 млн (NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Підвищений артеріальний тиск (АТ) виявляється у 30-45% усього дорослого населення планети і в >60% людей віком від 60 років (Chow C.K. et al., 2013). За оцінками експертів, до 2025 року поширеність АГ сягне 1,5 млрд, оскільки показники захворюваності невпинно зростають (Kearney P.M. et al., 2005).

Підвищений АТ – одна з основних причин передчасної смерті. У 2015 році було зареєстровано 10 млн фатальних випадків, пов'язаних з АГ (Forouzanfar M.H. et al., 2017). Найчастіше зростання систолічного АТ (САТ) асоціюється з такими причинами смерті, як ішемічна хвороба серця (4,9 млн/рік), геморагічний інсульт (2 млн, ішемічний інсульт (1,5 млн) (Forouzanfar M.H. et al., 2017). Стійкий зв'язок між показниками АТ та частотою кардіоваскулярних катастроф підтверджено для всіх вікових категорій та расово-етнічних груп (Vishram J.K. et al., 2012; Brown D.W. et al., 2007; Lawes C.M. et al., 2003). У пацієнтів віком до 50 років більш вагомим фактором кардіоваскулярного ризику є діастолічний АТ (ДАТ), однак з часом він поступово зменшується у зв'язку з наростанням жорсткості артерій, і після 50 років більш точним предиктором серцево-судинних подій вважається САТ (Vishram J.K. et al., 2012; Franklin S.S. et al., 1999; Williams B. et al., 2008). Зростання пульсового тиску (різниці між САТ та ДАТ) також має несприятливе прогностичне значення в осіб середнього та похилого віку (Domanski M. et al., 2002; Franklin S.S. et al., 2009).

АГ рідко виникає ізольовано. Зазвичай цей патологічний стан виявляється в сукупності з іншими факторами кардіоваскулярного ризику на кшталт дисліпідемії та порушення толерантності до глюкози. Компоненти таких кластерів кардіометаболічного ризику підсилюють один одного, суттєво погіршуючи прогноз (Berry J.D. et al., 2012).

Під час чергової зустрічі Європейського товариства гіпертензії, яка відбулася 9 червня цього року в Барселоні, було оприлюднено нові рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії з лікування АГ. До рекомендацій попереднього перегляду (2013 року) було внесено кілька змін та оновлень.

Визначення АГ залишилося незмінним, зазнавши лише деяких термінологічних уточнень. Згідно з цим визначенням, АГ – це стійке підвищення офісного САТ ≥140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥90 мм рт. ст., що прирівнюється до середніх результатів амбулаторного моніторування ≥130/80 мм рт. ст. чи показників домашнього моніторування ≥135/85 мм рт. ст. Автори рекомендацій наголосили на важливості скринінгових програм, згідно з якими офісний АТ потрібно вимірювати у всіх дорослих щонайменше раз на 5 років і частіше – щонайменше раз на 3 роки – у осіб з високим нормальним АТ (130-139/85-89 мм рт. ст.). Діагноз АГ необхідно підтверджувати за допомогою повторних офісних вимірювань під час наступних візитів або позаофісних добових вимірювань (амбулаторного чи домашнього). Поєднання цих методів діагностики АГ дозволяє виявити синдром білого халата чи, навпаки, масковану АГ, що характеризується підвищеними показниками АТ у домашніх умовах і нормальними його значеннями на прийомі у лікаря.

Усі дорослі пацієнти з АГ 1 ступеня (офісний АТ 140-159 / 90-99) віком до 80 років повинні отримувати медикаментозне лікування у разі, якщо їхній АТ не вдається контролювати за допомогою лише зміни способу життя. У пацієнтів високого ризику з АГ 1 ступеня (хворі з кардіоваскулярними захворюваннями, хронічними хворобами нирок, опосередкованим АГ ураженням органів-мішеней) чи осіб з вищими ступенями АГ (САТ >160 мм рт. ст.) фармакотерапію необхідно розпочинати одночасно зі змінами способу життя. У пацієнтів від 80 років, які досі не лікувалися з приводу АГ, слід розпочинати антигіпертензивну терапію за умов офісного САТ ≥160 мм рт. ст. Таких хворих треба оцінювати виключно індивідуально, не відмовляючись від лікування АГ лише через старечий вік.

Цільовим показником САТ для осіб віком <65 років є цифри 130-139 мм рт. ст., однак автори рекомендацій зазначають, що якщо пацієнт добре переносить лікування, потрібно прагнути до САТ 120-129 мм рт. ст. Зниження САТ <120 мм рт. ст. не рекомендується, оскільки при такому рівні АТ баланс між перевагами та ризиками може бути суперечливим. Межами цільових показників ДАТ для більшості категорій пацієнтів (з АГ та цукровим діабетом (ЦД), хронічними хворобами нирок, ішемічною хворобою серця, інсультом / транзиторними ішемічними атаками, віком від 80 років) є 70-79 мм рт. ст. незалежно від рівня ризику та коморбідних станів.

Базовим підходом до контролю АТ є зміна способу життя, а саме: обмеження вживання натрію, помірне вживання алкоголю, здорове харчування, регулярне фізичне навантаження, контроль маси тіла та припинення куріння. Впровадження цих заходів у щоденне життя дозволяє відтермінувати старт медикаментозної терапії або доповнити антигіпертензивну дію медикаментів.

Препаратами першої лінії терапії АГ залишилися ті ж самі 5 класів засобів: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), бета-блокатори (ББ) та діуретики. Ці класи підтвердили сприятливий вплив на АТ та зменшення кількості кардіоваскулярних подій у великих рандомізованих дослідженнях, тому показані як основа будь-якої антигіпертензивної терапії. Нові рекомендації особливо підкреслюють вагому роль комбінованого лікування. Здебільшого монотерапія не дозволяє досягти цільових показників АТ, особливо тепер, коли для пацієнтів, що добре переносять лікування, ці дані дещо зменшилися. Стартова терапія комбінацією двох засобів повинна стати звичним лікуванням АГ. Винятками з цього правила є пацієнти з незначним підвищенням АТ від цільового рівня, які можуть досягнути такого показника за допомогою одного антигіпертензивного агента, і особи старечого віку або ослаблені пацієнти похилого віку, що потребують м'якшого зниження АТ. Один із провідних етіологічних чинників недостатнього контролю АТ – низька прихильність до лікування. Фіксовані комбінації (ФК) антигіпертензивних препаратів дозволяють отримувати переваги щонайменше двох медикаментів при вживанні однієї таблетки. На сьогодні відомо, що двокомпонентні ФК пришвидшують досягнення цільових показників, збільшують ефективність та передбачуваність контролю АТ.

Призначення ФК двох засобів є головною стратегією сучасної стартової антигіпертензивної терапії, а за потреби призначаються також трикомпонентні ФК (рис. 1, 2). Для більшості пацієнтів рекомендована стартова терапія передбачає застосування ІАПФ/БРА у сполученні з БКК чи тіазидним/тіазидоподібним діуретиком. У разі потреби в потрійній комбінації призначається сполучення ІАПФ/БРА, БКК та сечогінного засобу названих вище груп. ББ застосовуються при наявності специфічних показань (стенокардія, постінфарктний кардіосклероз, серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, тахіаритмії). Безсумнівно, окрім контролю АТ, пацієнти з АГ потребують модифікації супутніх факторів ризику. Для цього призначаються статини та низькодозові препарати ацетилсаліцилової кислоти (Williams B., Mancia G., 2018).

Отже, одним з найвагоміших нюансів нових рекомендацій є невідкладний старт лікування комбінованою терапією. Серед ФК, наявних на фармацевтичному ринку України, поєднанням європейської якості та доступної ціни увагу привертають засоби виробництва ЗАТ «Фармацевтичний завод «Егіс» (Угорщина). Зокрема, препарат Хартил-АМ містить рекомендоване для ініціації та подальшого продовження

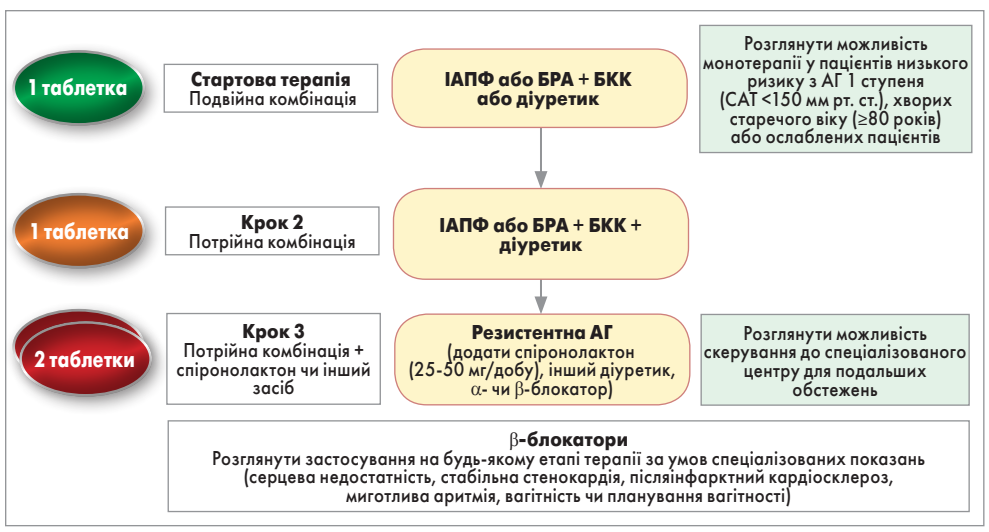

Рис. 1. Стратегія базової фармакотерапії неускладненої АГ

Примітки. Такий алгоритм також підходить більшості пацієнтів з ураженням органів, опосередкованим АГ; цереброваскулярними захворюваннями, ЦД, хворобами периферійних артерій.

антигіпертензивної терапії сполучення ІАПФ раміприлу та БКК амлодипіну. Наявна широка лінійка доз (5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг, 10/10 мг) дозволяє ретельно підібрати оптимальне лікування для будь-якого пацієнта. Раміприл відчутно зменшує периферійний опір артерій. Одна з головних переваг раміприлу – 24-годинна тривалість дії, яка дозволяє застосовувати препарат 1 р/добу. Другий компонент Хартилу-АМ амлодипін характеризується двома головними ефектами: антигіпертензивним та антиангінальним. Антигіпертензивний реалізується через безпосередню релаксуючу дію на непосмуговані м'язи судин; антиангінальний – за допомогою розширення периферійних артеріол і, відповідно, зменшення постнавантаження, та шляхом покращення надходження кисню до міокарда внаслідок розширення коронарних судин.

Поєднання ІАПФ та БКК дозволяє одночасно впливати на два провідних механізми розвитку АГ: підвищену активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та збільшений периферійний опір судин. Крім того, БКК реалізують м'який діуретичний ефект. Впливи ІАПФ та БКК є взаємодоповнюючими, крім того, одночасне застосування цих препаратів дозволяє зменшити частоту набряків нижніх кінцівок – частого побічного ефекту БКК дигідропіридинового типу (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Organizators, 2000; Weir M.R., 2007). M. Olszanecka-Glinianowicz та співавт. (2014) порівняли ефективність та безпечність ФК раміприл/амлодипін з параметрами вільної комбінації цих засобів. У дослідженні взяли участь 24 240 осіб. Було встановлено, що упродовж спостереження перехід на ФК дозволив збільшити ефективність антигіпертензивної терапії з 32,9 до 76,5%. Переносимість даної ФК була охарактеризована як хороша та дуже хороша в 96,4-98,8% учасників (за даними трьох візитів до лікаря). Побічні ефекти фіксувалися лише в 0,35% пацієнтів.

G. Simonyi та співавт. (2016) з'ясували, що ФК раміприл/амлодипін забезпечувала значно кращу прихильність пацієнтів до лікування, ніж ФК раміприл/гідрохлортіазид. Через 2 міс вживання комбінації раміприлу з діуретиком припинило 42% учасників, тоді як усі хворі групи раміприл/амлодипін продовжили призначену терапію. Через 1 рік спостереження лікування дотримувалися 29% учасників групи ІАПФ з діуретиком та 54% осіб групи ІАПФ/БКК. Враховуючи важливість повноцінної прихильності до антигіпертензивної терапії при належному контролі тиску упродовж життя, цей аспект є надзвичайно важливим, тому лікарю слід орієнтуватися на комбінації, які характеризуються найвищими рівнями комплайєнсу.

Сполучення раміприлу з амлодипіном продемонструвало високу ефективність і у пацієнтів з ЦД у відповідній підгрупі дослідження RAMONA. Через 4 міс лікування показники АТ учасників цього дослідження на тлі застосування даної ФК знизилися з 157,5/91,3±9,6/7,6 мм рт. ст. до 130,9/79,6±7,4/5,8 мм рт. ст. Паралельно було відзначено сприятливі зміни ліпідного профілю та покращення контролю метаболізму глюкози. Пацієнти відмінно переносили лікування (Simonyi G., 2016).

У наш час не викликає сумнівів, що АГ тісно пов'язана з ішемічною хворобою серця. Дослідження INTERHEART показало, що підвищення АТ є одним з найвагоміших факторів ризику інфаркту міокарда (Yusuf D. et al., 2004). Нещодавній метааналіз досліджень антигіпертензивної терапії стверджує, що кожні 10 мм рт. ст. зниження САТ супроводжуються зниженням імовірності розвитку ішемічної хвороби серця на 17% (Ettehad D. et al., 2016). Встановлено, що в пацієнтів з АГ та ішемічною хворобою серця прогноз після інфаркту міокарда покращують такі засоби, як ББ та блокатори ренін-ангіотензинової системи (Law M.R. et al., 2009). ББ відіграють особливо важливу роль у лікуванні таких хворих, оскільки зменшують потребу міокарда в кисні. За умов наявності ішемічної хвороби серця оновлені рекомендації з лікування АГ виводять ББ у першу лінію стартової терапії.

Препарат Алотендин (ЗАТ «Фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина) містить БКК амлодипін у сполученні з ББ бісопрололом, що дозволяє рекомендувати цей засіб особам з АГ та стабільними формами ішемічної хвороби серця. Лінійка доз Алотендину також є досить широкою і включає варіанти 5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг. Спираючись на індивідуальні характеристики хворого (вік, рівень АТ, частота серцевих скорочень (ЧСС), наявність/відсутність аритмії, переносимість окремих груп антигіпертензивних засобів тощо), лікар має можливість обрати найбільш адекватну дозу для кожного пацієнта. Бісопролол є класичним селективним блокатором β1-адренорецепторів, який, як і амлодипін, чинить подвійну дію: антигіпертензивну та антиангінальну. Механізми впливу бісопрололу включають зниження хвилинного об'єму серця, зменшення симпатичної стимуляції периферійних судин, пригнічення вивільнення реніну, зниження потреби міокарда в кисні. В огляді U. Gottwald-Hostalek та співавт. (2016) стверджується, що застосування ФК амлодипін/бісопролол є особливо ефективним у зв'язку з різними, але взаємодоповнюючими механізмами дії цих засобів. Крім того, використання даної ФК дозволяє зменшити дози обох компонентів, у такий спосіб мінімізуючи ризик дозозалежних побічних ефектів, зокрема набряку стоп. Авторське дослідження цієї ж групи науковців (2015) передбачало переведення на ФК бісопролол/амлодипін пацієнтів, яким не вдалося досягти контролю АТ на тлі монотерапії будь-яких з перерахованих препаратів. Через 6 тиж лікування цією ФК у дозі 5/5 мг у 83,2% пацієнтів було досягнуто цільових показників АТ. Лікування бісопрололом/амлодипіном добре переносилося у всіх дозових режимах; тяжких побічних реакцій не спостерігалося. D. Czarnecka та співавт. (2015) проаналізували дані 4 288 пацієнтів з АГ, що приймали ФК бісопрололу та амлодипіну. Через 6 міс лікування відмінні показники прихильності до лікування були зафіксовані у 82% учасників, хороші – у 15%. Крім зменшення САТ та ДАТ, автори відзначили зменшення середнього пульсового АТ (з 58,8 до 52,2 мм рт. ст.), а також падіння середньої ЧСС з 75 до 68 уд./хв.

Клінічні приклади лікування АГ відповідно до сучасних рекомендацій

1. Пацієнтка З., 58 років, звернулася до лікаря уперше. Офісний АТ 165/105 мм рт. ст., середній АТ при домашньому моніторуванні 160/100 мм рт. ст. При електрокардіографії та ехокардіографії виявлено гіпертрофію лівого шлуночка. Фракція викиду в нормі (55%). Супутні захворювання відсутні. *Рекомендація*: цільовим АТ для пацієнтки є <140/90 мм рт. ст., при хорошій переносимості лікування – 130/80 мм рт. ст. Оскільки хвора належить до групи пацієнтів з АГ 2 ступеня та має опосередковане АГ ураження серця, розпочинати треба з комбінації двох антигіпертензивних засобів, наприклад Хартил-АМ, 5/5 мг, 1 р/добу у той самий час. Здатність раміприлу як представника ІАПФ зменшувати гіпертрофію лівого шлуночка є додатковим аргументом на користь цього засобу.

2. Пацієнт Р., 65 років, офісний АТ 170/100 мм рт. ст., ЧСС 80 уд./хв. Супутній діагноз «ішемічна хвороба серця; постінфарктний кардіосклероз (передньоверхівковий інфаркт міокарда без підйому сегмента ST); серцева недостатність II функціонального класу за New York Heart Association (NYHA) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (40%)». *Рекомендація*: оскільки цей хворий належить до групи високого ризику та має супутній постінфарктний кардіосклероз, варто призначити комбінований двокомпонентний засіб, що містить ББ, наприклад Алотендин 5/5 мг 1 р/добу зранку. ЧСС на верхній межі норми додатково обумовлює необхідність призначення ББ.

3. Пацієнтка Ф., 30 років, офісний АТ 170/100 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 88/хв, періодичні надшлуночкові екстрасистоли. Супутній діагноз «ЦД 2 типу, стадія субкомпенсації; діабетична нейропатія нижніх кінцівок». *Рекомендація*: хоча у пацієнтки спостерігається АГ 1 ступеня, у зв'язку з супутнім ускладненим діабетом вона належить до групи дуже високого ризику, тому потребує невідкладного початку фармакотерапії. Висока ЧСС та наявність аритмії обумовлюють доцільність призначення комбінації на основі ББ, наприклад Алотендину, 5/5 мг 1 р/добу зранку. Крім того, рекомендовано холтерівське моніторування для встановлення частоти екстрасистол упродовж доби.

4. Пацієнт Н., 82 роки, АТ 190/100 мм рт. ст. Супутніх захворювань немає, з приводу АГ раніше не звертався. Рекомендація: пацієнти з 3 ступенем АГ потребують щонайменше двох антигіпертензивних засобів для контролю АТ. Комбінацією першої лінії є сполучення ІАПФ/БРА з БКК, наприклад Хартил-АМ. Розпочати потрібно з найменшої дози (5/5 мг). Якщо досягти цільового АТ не вдалося, а пацієнт добре переносить лікування, можна підвищувати дозу до досягнення АТ 140/90 мм рт. ст. Рандомізовані контрольовані дослідження показали, що БКК зменшують імовірність розвитку інсульту, що підкреслює важливість їхнього застосування в осіб похилого та старечого віку, серед яких частота інсультів є найвищою.

Алгоритм вибору антигіпертензивної терапії

Як було зазначено вище, оптимальним стартом антигіпертензивної терапії є ФК ІАПФ/БРА з БКК або тіазидним діуретиком. У разі відсутності ефекту пацієнта необхідно перевести на трикомпонентну комбінацію. Якщо ж і вона не дозволила досягти цільового АТ, необхідно додати четвертий препарат (спіронолактон, інший діуретик, ББ, альфа-адреноблокатор).

Отже, однією з головних засад фармакотерапії АГ є застосування ФК з метою покращення прихильності до лікування. ФК Хартил-АМ та Алотендин (ЗАТ «Фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина) входять до складу сучасних антигіпертензивних агентів у різних дозових сполученнях, що забезпечує підбір адекватного терапевтичного режиму для абсолютної більшості хворих.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

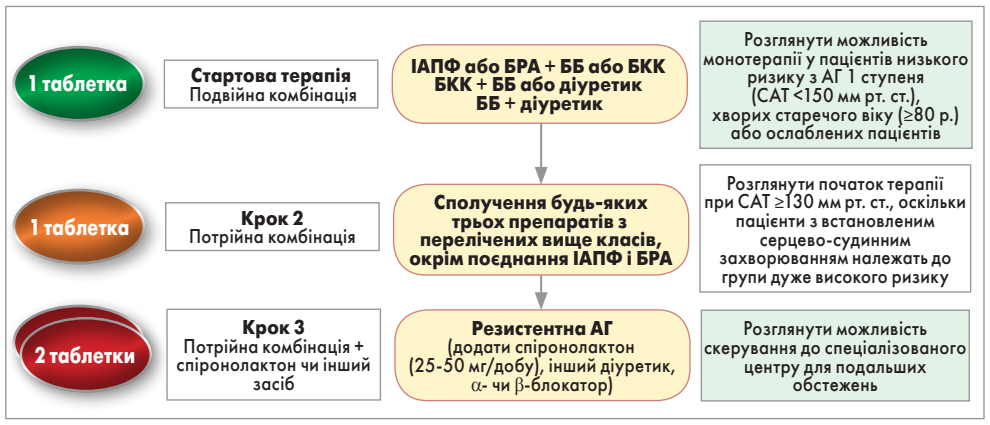

Рис. 2. Стратегія фармакотерапії АГ у комбінації з ішемічною хворобою серця