

Антигіпертензивна терапія — як зробити правильний вибір?

В рамках науково-практичної конференції з міжнародним участю «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні» (29-30 мая 2019 года, г. Київ) прозвучав доповідь професора кафедри внутрішньої медицини 3 ГУ «Дніпропетровська медична академія МЗ України», доктора медичних наук, професора Єлени Акіндинової Коваль на тему «Як правильно вибрати антигіпертензивну терапію в світ рекомендацій ESC 2018 по лікуванні артеріальної гіпертензії». Пропонуємо вашому увазі інтерв'ю з автором доповіді.

Єлена Акіндинова, які основні зміни були внесені в рекомендації по лікуванні артеріальної гіпертензії Європейського товариства кардіологів (ESC, 2018), а що залишилося старим, як раніше? Коли починати лікування?

Класифікація артеріальної гіпертензії (АГ), а також критерії постановки діагнозу не змінилися. А вот підхід до лікування став суворішим. Так, раніше високе нормальне артеріальне тиск (АД) — 130-139/80-85 мм рт. ст. — не розглядалося порогом для терапії. В актуальних же рекомендаціях ESC вказано, що медикаментозна терапія повинна починатися в разі дуже високого ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) або при наявності встановленого ССЗ, особливо ішемічної хвороби серця (ІХС) (рівень доказовості ІІВ).

Крім того, хворим АГ І-ї ступені з низьким або середнім ризиком ССЗ навіть без ураження органів-мішеней рекомендована медикаментозна терапія, якщо модифікація образу життя не дала задовільних результатів (рівень доказовості ІІВ).

У похилих пацієнтів (>65 років, але ≤80 років) пороговим значенням систолічного АД для початку терапії, сукупно з зміною образу життя, вважається 140-159 мм рт. ст. (рівень доказовості ІА).

Які прийняті цільові рівні АД?

Першою основною метою прийнято вважати зниження АД до 140/90 мм рт. ст. у всіх хворих. При хорошій переносимості терапії лікування АГ може бути проведено до досягнення рівня АД 130/85 мм рт. ст. у більшості пацієнтів. У хворих в віці до 65 років зазвичай рекомендовано зниження систолічного АД (САД) до 120-129 мм рт. ст. (рівень доказовості ІА).

Цільові рівні АД у похилих пацієнтів (65-80 років):

- у осіб ≥65 років цільове САД рекомендовано на рівні 130-139 мм рт. ст. (рівень доказовості ІА);
- у хворих >80 років, в разі якщо вихідне систолічне АД ≥160 мм рт. ст., цільовий рівень САД — 140-150 мм рт. ст., з урахуванням доброї фізичної форми (коли немає приступів стенокардії, зростання креатиніну) і психічного стану пацієнта (немає змін з боку головного мозку, погіршення церебральної дисфункції).

Цільовий рівень САД 130-139 мм рт. ст. у даної когорти пацієнтів може бути при умові доброї переносимості терапії (рівень доказовості ІА) (SPRINT, Ambrosius et al., 2014). Діастолічне АД (ДАД) повинно досягати цільового показника не нижче 80 мм рт. ст.

З чого починати лікування?

В рекомендаціях ESC (2018) пропонується почати терапію АГ з двохкомпонентної комбінації, бажано в одній таблетці. Предпочтительним вважається поєднання модулятора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і діуретика, в якому блокатор кальцевих каналів (БКК) можна замінити на β-блокатор, а при відсутності серцевої недостатності (СН) — інколи застосовувати негідропіридинний БКК.

Слід зауважити, що даний стартовий алгоритм прийому для більшості клінічних ситуацій, які супроводжуються підвищенням АД, як, наприклад, неосложненная, резистентна АГ, підвищення АД при хворобі нирок, ІХС, СН, фібриляція передсердь.

Виключенням є «хрупкі» похилі пацієнти, а також особи з АГ І ступені групи низького ризику СС-подій (особливо якщо рівень АД <150 мм рт. ст.).

Яким критеріям відповідає комбінована терапія АГ — модулятором РААС і діуретиком — в відповідності з рекомендаціями ESC (2018)?

1. Данна схема застосовується для лікування АГ у молодих пацієнтів, котре починається раніше.
2. Така терапія переважна у похилих хворих АГ, коли лікування стає більш агресивним.
3. Ефективність антигіпертензивної терапії повинна бути максимально високою і при цьому органозахищаючою для досягнення цільових рівнів АД.
4. Переносимість повинна бути відмінною, інакше не можна «удержати» на даній терапії пацієнтів, особливо молодих і похилих вікових груп.
5. Модулятори РААС включені в першу лінійку терапії во всіх групах, рівно як і діуретики.
6. Показана початкова комбінована терапія, переважно в формі однієї таблетки, так як це підвищує привабливість пацієнта.

Яку роль повинен зіграти діуретиком згідно нових рекомендацій ESC (2018)?

В наші часи багато дискусій ведеся про те, слід чи віддавати перевагу тiazидоподібним діуретикам — хлорталідону (ХЛД) і індапаміду — перед гідрохлортиазидом (ГХТ). Однак прямих порівнянь з клінічними результатами

(кінцевими точками) в дослідженнях немає. Це чітко фіксується в рекомендаціях ESC. Тем не менше, во багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях (РКИ) ХЛД показав перевагу, в частині, стосовно СС-исходів (ALLHAT, Collaborative Research Group, 2002). Дані препарати по-видимому більш ефективні в зниженні АД і тривалості дії порівняно з ГХТ при порівняльній частоті побічних ефектів.

Які комбінації діуретиків з сартанами є найбільш ефективними?

Сартани — найбільш добре переносимий клас препаратів, не погіршає якості життя пацієнтів і володіє органозахищаючими властивостями. В метааналізі,

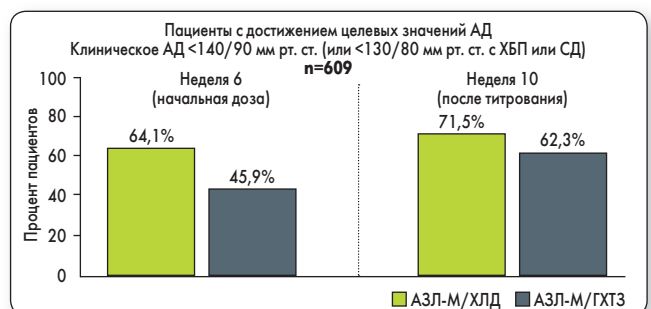


Рис. 1. Кількість пацієнтів, що досягли цільових значень АД після титрування АЗЛ-М/ХЛД порівняно з АЗЛ-М/ГХТ3 до цільового рівня

Примечания: ХБП — хроническая болезнь почек, СД — сахарный диабет; * статистически значимое различие ($p < 0,05$) для отношения вероятностей против АЗЛ-М/ГХТ3. Адаптировано по Bakris et al., 2012.

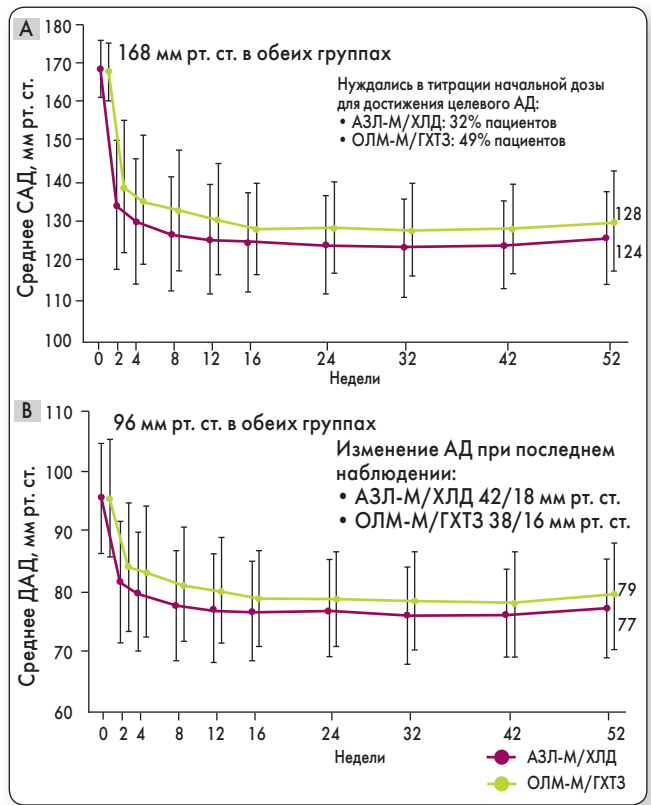


Рис. 2. Порівняння ефективності АЗЛ-М/ХЛД та ОЛМ-М/ГХТ3: динамічне спостереження

Примечание: ОЛМ-М — оломесартан медоксомил. Адаптировано по Neutel et al., 2017.

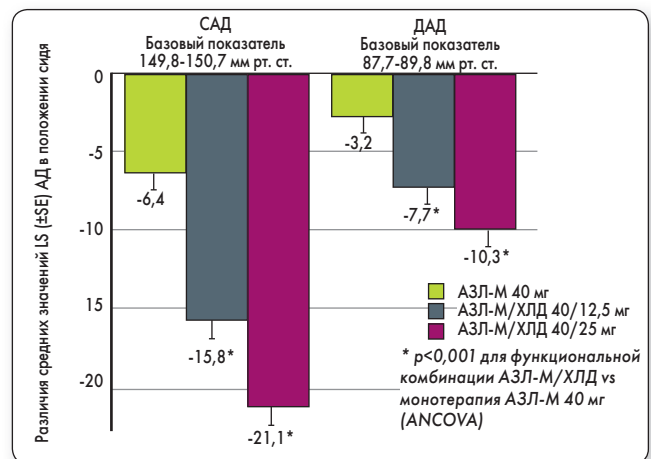


Рис. 3. Поступова терапія АЗЛ-М та функціональної комбінації АЗЛ-М/ХЛД

Примечания: Различия средних значений LS — различия средних значений, определенные методом наименьших квадратов. Адаптировано по Collier et al., 2018.



Е.А. Коваль

де проводили оцінку ефективності сартанів в поєднанні з діуретиком, показано, що в комбінації з ГХТ найбільшу ефективність мав кандесартан. ХЛД продемонстрував кращий позитивний ефект при спільному застосуванні з азилсартаном медоксомилом (АЗЛ-М) (*Drug Saf*, 2015).

Що стосується оцінки використання АЗЛ-М + ГХТ в порівнянні з АЗЛ-М + ХЛД, по результатам РКИ Bakris et al. (2012) було показано, що друга комбінація все ж ефективніша (рис. 1).

В відкритому рандомізованому мультицентровому 52-тижневому дослідженні в паралельних групах ІІІ фази (n=837) порівнювали ефективність АЗС-М + ХЛД з однією потужною комбінацією — оломесартан медоксомил + ГХТ (Neutel et al., 2017). Отримані дані показали, що в когорту пацієнтів, які приймали АЗС-М + ХЛД, тільки у третіх була необхідність титрувати початкову дозу, тоді як при лікуванні комбінацією оломесартан + ГХТ половина хворих вимагала перегляду лікування (рис. 2).

Крім того, професор Е.А. Коваль представила нове японське дослідження, в якому вивчалася доцільність переходу 40 пацієнтів з комбінації препаратів, а саме сартана (будь-якого, крім азилсартана) з діуретиком або БКК на один тільки азилсартан (40 мг, що є еквівалентом 80 мг АЗЛ-М) (*J Clin Med Res*, 2019). Оказалося, що в цілому монотерапія азилсартаном по ефективності зниження АД відповідає комбінації будь-якого іншого сартана з діуретиком або БКК. Частота серцевих скорочень також не підвищувалася і суттєво не знижувалася. Хоча слід зауважити, що після переходу на монотерапію 17,5% пацієнтів з підвищенням АД потребували додавання до терапії БКК.

Єлена Акіндинова розглянула ще одне цікаве сучасне дослідження англійських та італійських колег (*J Clin Hypertens*, 2018). Автори порівнювали ефективність антигіпертензивної терапії АЗЛ-М з фіксованою комбінацією АЗС-М + ХЛД у пацієнтів з АГ ІІ-ІІІ ст. впродовж восьми тижнів.

Хворі були рандомізовані на три групи:

- 1-я група (n=133) приймала АЗС-М в дозі 40 мг;
- 2-я група (n=127) отримувала АЗС-М + ХЛД по 40/12,5 мг;
- 3-я група (n=135) — особи з важкою АГ — приймали АЗС-М + ХЛД в дозі 40/25 мг.

Почти всі пацієнти (n=368) завершили дослідження незважаючи на тяжкість стану на початку лікування. Показані висока ефективність і відмінна або хороша переносимість фіксованих комбінацій (рис. 3).

Більше того, цікавим є американське дослідження порівняння ефективності монотерапії ХЛД (25 мг) з фіксованою комбінацією АЗС-М + ХЛД у осіб з АГ ІІ-ІІІ ст. (*JRAAS*, 2018). Дизайн дослідження: 184 пацієнти приймали ХЛД в дозі 25 мг, 185 — АЗС-М + ХЛД по 40/25 мг і 182 — АЗС-М + ХЛД в дозі 80/25 мг. Спостереження тривало шість тижнів. Первинною кінцевою точкою — ступінь зниження суточного АД і його утримання. По результатам дослідження, ефективність фіксованих комбінацій значно перевищувала такову при монотерапії ХЛД. Але при цьому більш високі дози АЗС-М (80 мг) в поєднанні з ХЛД не показали суттєвого переваги перед АЗС-М по 40 мг з ХЛД.

Висновки

1. Фіксована комбінація АЗС-М з ХЛД має достатню доказову базу для застосування у пацієнтів з АГ, тим більше, що більшість потребує комбінованої терапії згідно рекомендацій ESC по лікуванні АГ (2018).
2. Данна комбінація володіє стійкою антигіпертензивною ефективністю і сприятливим профілем безпеки.
3. Дозовий склад комбінації 40/12,5 і 40/25 мг обраний для клінічного застосування внаслідок ретельного аналізу інтенсивності потенціювання антигіпертензивного дії.
4. Враховуючи вищезазначене, фіксована комбінація АЗС-М + ХЛД є оптимальною як першою вибором, так і в разі неефективності або непереносимості інших популярних комбінацій.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Стаття публікується за підтримки
ООО «Такеда Україна»

UA/AZI/0619/0013



ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ

для снижения
и контроля АД
в течение
суток¹

АЗИЛСАРТАН

превосходит
другие сартаны
в антигипертензивном
эффекте^{2,3}

ХЛОРТАЛИДОН

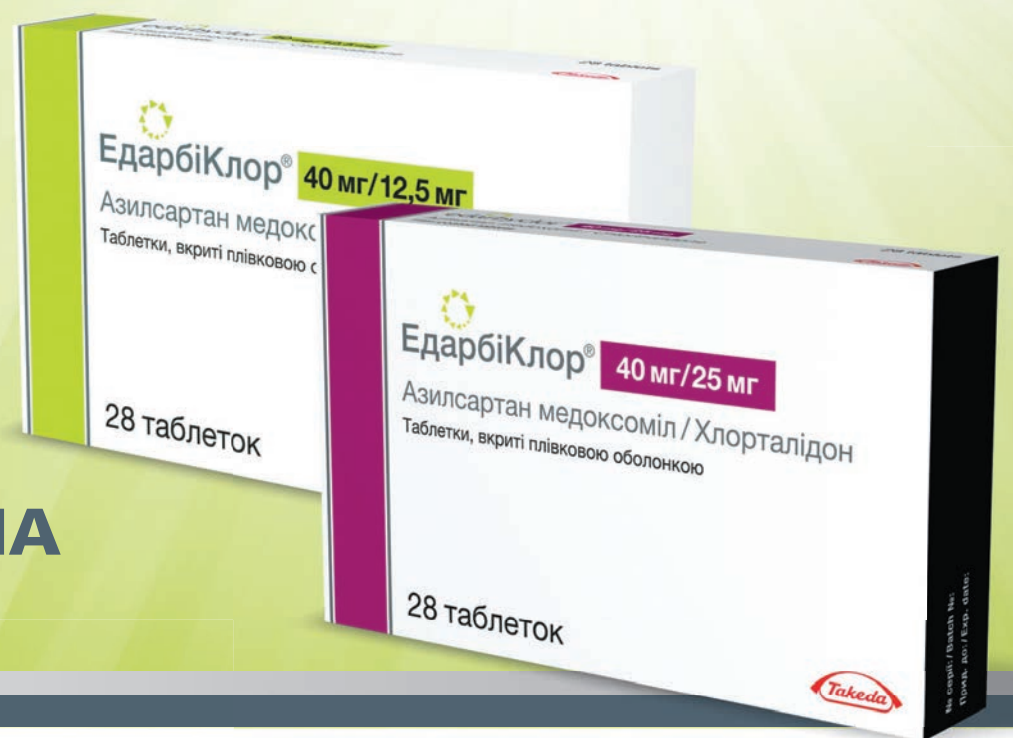
доказанно
улучшает прогноз
у пациентов
с АГ⁴



ЭдарбиКлор®

азилсартан медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ СОВРЕМЕННОГО САРТАНА И ДИУРЕТИКА ХЛОРТАЛИДОНА



Краткая инструкция для медицинского применения лекарственного средства ЭДАРБИКЛОР® (EDARBYCLOR®). Состав: действующие вещества: azilsartan medoxomil, chlorthalidone. 1 таблетка содержит азилсартана медоксомила калия 42,68 мг (эквивалентно 40 мг азилсартана медоксомила) и хлорталидона 25 мг. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Антагонисты ангиотензина II и диуретики. Код АТХ C09D A09. **Фармакологические свойства. Механизм действия.** Действующие вещества препарата ЭдарбиКлор® влияют на два отдельных механизма, которые задействованы в регулировании кровяного давления. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики действуют прежде всего на дистальную часть канальцев почек (начальный отдел извилистого канальца), подавляя реабсорбцию ионов NaCl (противодействуя котранспортеру Na⁺Cl⁻) и способствуют реабсорбции Ca⁺⁺ (с помощью неизвестного механизма). Повышенное выведение Na⁺ и воды в кортикальной собирательной трубчатке и/или увеличение скорости потока вызывает повышение секреции и выведение K⁺ и H⁺. Азилсартана медоксомил. Ангиотензин II образуется из ангиотензина I в результате реакции, которая катализируется ангиотензин-преобразовательными ферментами (АПФ, киназа II). Ангиотензин II является основным прессорным агентом ренин-ангиотензиновой системы, который влияет на сужение сосудов, стимуляцию синтеза и высвобождение альдостерона, сердечную стимуляцию и почечную реабсорбцию натрия. Азилсартана медоксомил – это пероральный препарат, который во время абсорбции быстро превращается под влиянием эстераз в активное вещество азилсартан. Азилсартан блокирует вазоконстрикторное и альдостерон-секреторное действие ангиотензина II благодаря селективному блокированию связывания ангиотензина II с рецептором AT1 во многих тканях, таких как гладкая мускулатура сосудов и надпочечники. Таким образом, его действие не зависит от путей синтеза ангиотензина II. **Хлорталидон.** Хлорталидон вызывает диурез с повышенной экскрецией натрия и хлора. Место действия хлорталидона – дистальная часть канальцев почек (начальный отдел извилистого канальца) через угнетение реабсорбции ионов NaCl (противодействуя котранспортеру Na⁺Cl⁻) и содействует реабсорбции Ca⁺⁺ (с помощью неизвестного механизма). Повышенное выведение Na⁺ и воды в кортикальной собирательной трубчатке и/или увеличение скорости потока вызывает повышение секреции и выведение K⁺ и H⁺. Диуретическое действие хлорталидона приводит к снижению объема экстрацеллюлярной жидкости, объема плазмы, сердечного выброса, общего обменного натрия, скорости клубочковой фильтрации и почечного плазматочка. Несмотря на то, что механизм действия хлорталидона и связанных с ним лекарственных средств не является полностью исследованным, считают, что гипонатриемия и гиповолемия являются основой его антигипертензивного действия. **Показания.** Лечение артериальной гипертензии с целью снижения кровяного давления: - у пациентов, у которых артериальное давление адекватно не контролируется монотерапией; - как начальная терапия для пациентов, которые нуждаются 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); холестаз, обструкция желчевыводящих путей; беременность и кормление грудью; не применять вместе с алискирен-содержащими средствами пациентам с сахарным диабетом; детский возраст; противопоказано женщинам, которые планируют беременность. **Побочные реакции.** Азилсартана медоксомила. Побочные реакции, вероятно связанные с лечением, были обнаружены в контролируемых клинических исследованиях с частотой ≥ 0,3 % и выше, чем в плацебо-группе, приведены ниже. **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, тошнота. **Общие расстройства:** астения, утомляемость. **Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:** спазм мышц. **Со стороны нервной системы:** головокружение, постуральное головокружение. **Со стороны дыхательной системы:** кашель. **Метаболические и алиментарные расстройства:** гипонатриемия. **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** артериальная гипотензия. **Хлорталидон.** В клинических исследованиях по изучению хлорталидона наблюдались такие нежелательные реакции: сыпь, головная боль, головокружение, желудочно-кишечное расстройство и повышение уровней мочевой кислоты и холестерина. **Постмаркетинговый период.** Наблюдались такие нежелательные реакции: тошнота, обмороки, потеря сознания, сыпь, зуд, ангионевротический отек. Поскольку данные о этих реакциях касаются группы пациентов неопределенного объема, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить наличие причинно-следственной связи с применением препарата. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Такеда Ирландия Лтд, Ирландия / Takeda Ireland Ltd, Ireland.

1. Collier D.J. et al. J Clin Hypertens. 2018;20:1473–1484. 2. White WB, et al. Journal of Hypertension 2016, 34:788–797. 3. Takagi H. et al. Hypertension Research (2014) 37, 432–437. 4. Barrios V., Escobar C. Integrated Blood Pressure Control 2014:7 35–47.

Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции для медицинского применения. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Такеда Украина» по тел. (044) 390-09-09.

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

