

у пацієнтів із СН та/або після ІМ продемонстрували переваги препарату порівняно з плацебо (VAL-HEFT, 2001), який не поступався ефекту каптоприлу (VALIANT, 2002).

Валсартан — єдиний препарат БРА для лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента ST (ESC, 2017).

Медикаментозна терапія пацієнтів з АГ та стабільною ІХС: фокус на початкову терапію БРА з амлодипіном

Нині є доказова база даних щодо поліпшення виживаності в пацієнтів із СН зі зниженою / збереженою ФВ, а також упродовж першого року після ІМ. Проте за хронічної коронарної хвороби серця та ХКС немає жодних доказів щодо переваг терапії бета-адреноблокаторами (ББ) над плацебо або контрольною групою.

Дані метааналізу підтвердили відсутність переваг тривалого використання ББ у пацієнтів із ХКС без ІМ в анамнезі, тоді як виявлено переваги, а саме зменшення частоти ІМ та серцево-судинної смерті, у пацієнтів з АГ та ІХС, які отримували інший антигіпертензивний препарат.

За даними метааналізу 147 РКД щодо використання препаратів для зниження АТ для профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), за винятком додаткового захисного ефекту ББ у разі їх застосування невдовзі після ІМ і незначного додаткового ефекту блокаторів кальцієвих каналів (БКК) щодо запобігання інсульту, усі класи препаратів для зниження АТ мали подібний ефект щодо зменшення частоти випадків ІХС та інсульту (Law et al., 2009).

Аналогічні дані також було отримано за багатофакторного аналізу американського реєстру REACH (англ. Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals): не виявлено різниці щодо частоти фатального / нефатального ІМ у пацієнтів, які приймали або не приймали ББ (Bangalore et al., 2012).

Перед клініцистами постає запитання: що ще, крім впливу на прогноз хвороби, варто враховувати під час вибору між БКК і ББ як засобів початкової терапії АГ в поєднанні з ІХС?

Антиангінальна та антишемічна активність препаратів є однаковою та збільшується в разі застосування їх комбінації. Тому обидва класи є засобами 1-го ряду для симптоматичного лікування стенокардії, особливо у пацієнтів без тахікардії.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) із діагностики та лікування ХКС, БКК — препарати вибору за «змішаною» стенокардією, «проходження через біль» і постпрандіальної гіпотензії (Knuuti et al., 2019).

БКК є метаболічно нейтральними препаратами, тоді як лікування пропранололом, атенололом асоціюється з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу. Дигідропіридинові БКК сповільнювали прогресування атеросклерозу коронарних і сонних артерій у дослідженнях INTACT (1990), PREVENT (2000), ELSA (2001).

Отже, варто пам'ятати, що в пацієнтів з АГ насамперед слід досягти оптимального антигіпертензивного ефекту.

У вищезгаданій пацієнтки (із високим вихідним АТ) для досягнення антигіпертензивного ефекту рекомендовано повні дози валсартану та амлодипіну.

У дослідженні EXCITE (2014) було представлено результати аналізу клінічного досвіду застосування амлодипіну / валсартану та амлодипіну / валсартану / гідрохлортиазиду у пацієнтів з АГ (Sison et al., 2014). Такі комбінації забезпечували клінічно значуще зниження АТ і добре переносилися великою мультиетнічною популяцією осіб з АГ, яку досліджували в умовах рутинної клінічної практики.

Неефективність комбінації БРА та БКК для цільового АТ: вибір діуретика

У дослідженні ALLHAT (2002) (ІАПФ та БКК проти діуретика) у пацієнтів з АГ високого ризику застосовували хлорталідон (12,5–25 мг), амлодипін (2,5–10 мг), лізиноприл (10–40 мг). Як зазначають дослідники, застосування хлорталідону мало більшу антигіпертензивну активність щодо САТ.

За даними аналізу вторинних кінцевих точок, хлорталідон був найдієвішим препаратом для зниження АТ та частоти серцево-судинних подій, а також для запобігання серцево-судинній смерті, інсульту, нефатальному ІМ, і добре переносився. Ефект використання хлорталідону (12,5 і 25 мг) перевершив гідрохлортиазид (12,5 і 25 мг) та індапамід (1,5 і 2,5 мг) за здатністю знижувати САТ і ДАТ, тобто мав найкращий антигіпертензивний ефект (Musini et al., 2014).

Завдяки унікальності своєї молекули — 40–72 год (в індапаміду — 24 год, у гідрохлортиазиду — 6–12 год) хлорталідон продемонстрував найдовшу тривалість дії, що зумовило додаткові переваги його застосування, особливо тоді, коли пацієнт забував вчасно приймати препарат (Tamargo, 2014).

Хлорталідон, що є похідним сульфонаміду та належить до групи тіазидоподібних діуретиків, діє як периферичний міотропний вазодилатор — через 2–3 тиж. застосування діурез повертається до вихідного рівня. Також препарат має плейотропні ефекти: інгібіція карбоангідрази спричиняє зниження рівнів катехоламінів і відповідно зменшення тону судин, зниження катехоламінзалежної агрегації тромбоцитів, а також посилення ангиогенезу (Woodman et al., 2010). При застосуванні хлорталідону порівняно з плацебо або контрольною групою доведено зменшення частоти серцево-судинних ускладнень / подій (на відміну від даних метааналізу ефективності гідрохлортиазиду), тоді як бракувало впливу на частоту ІМ. Терапія хлорталідонем асоціювалася зі зменшенням ризику інсульту та СН, на відміну від застосування тіазидних діуретиків порівняно з плацебо (Chen et al., 2015).

Що стосується пацієнтів старшого віку, то в так званому «Проекті порівняння діуретиків» (відкритому РКД) вивчали вплив приймання гідрохлортиазиду в дозі 25 і 12,5 мг, а також у дозі 50 і 25 мг у чоловіків віком >65 років (n=13 525; середній вік учасників — 72 роки; вихідний САТ 139 мм рт. ст.; цукровий діабет у 45%; в анамнезі — ІМ/інсульт).

У літніх пацієнтів із АГ не виявлено відмінностей щодо серцево-судинних наслідків застосування хлорталідону і гідрохлортиазиду: основний результат, частота великих серцево-судинних подій (МАСЕ) для хлорталідону порівняно з гідрохлортиазидом становила 10,4 проти 10,0%; частота першої госпіталізації з приводу ІМ — 2,1 проти 2,1%, першої госпіталізації з приводу інсульту — 1,2 проти 1,2% відповідно.

Натомість у пацієнтів з ІМ або інсультом в анамнезі встановлено користь щодо частоти серцево-судинних подій у групі приймання хлорталідону — 14,3%, тоді як для гідрохлортиазиду цей показник становив 19,4% (Kumbhani, 2022).

Щодо доцільності використання хлорталідону за тяжкої ХХН, то, за даними дослідження CLICK, у пацієнтів із прогресуючою ХХН і погано контрольованою АГ (n=160) препарат у дозі від 12,5 до 25 мг (50 мг) підвищував контроль АТ (домашній САТ <135 мм рт. ст.) через 12 тиж. лікування порівняно з плацебо. Застосування хлорталідону також продемонструвало ефективність щодо зниження АТ у пацієнтів із ХХН 4-ї стадії: скоригована зміна 24-годинного САТ проти вихідного рівня до 12-го тижня лікування становила -11,0 мм рт. ст. у групі лікування пацієнтів хлорталідонем та -0,5 мм рт. ст. для плацебо, тобто різниця між групами сягала 10,5 мм рт. ст. (Agarwal et al., 2021).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESH, 2023) щодо лікування пацієнтів із резистентною АГ, тіазидні / тіазидоподібні діуретики рекомендовані при ШКФ >30 мл/хв/1,73 м² (клас рекомендації I, рівень доказовості B).

Петльові діуретики можна розглядати у разі ШКФ <45 мл/хв/1,73 м² та зниження ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² (клас рекомендації II, рівень доказовості B).

Хлорталідон (12,5–25 мг) можливо застосовувати з петльовим діуретиком або без нього в осіб із ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² (клас рекомендації II, рівень доказовості B) (ESH, 2023).

Висновки

Підсумовуючи свою доповідь, пані Амосова наголосила, що у пацієнтів з АГ, як із супутньою стабільною ІХС (ХКС), так і без неї, основою для початкової АГТ є блокатор РАС.

Зважаючи на однакову клінічну ефективність, зокрема щодо зниження ризику ІМ та кращої переносимості такої терапії, за загальною оцінкою співвідношення «користь-ризик» БРА мають переваги перед ІАПФ, особливо за початкового лікування.

У пацієнтів з АГ та стабільною ІХС без ІМ в анамнезі / зі збереженою ФВ, дигідропіридинові БКК (амлодипін) мають переваги перед ББ щодо покращення прогнозу порівняно з антиангінальним ефектом.

У разі додавання до подвійної АГТ діуретика доцільно віддавати перевагу хлорталідону (як препарату тривалої дії), який має порівняно з іншими представниками цього класу сильніший антигіпертензивний ефект та більшу доказову базу щодо клінічної ефективності за подібної переносимості.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України представлено новий хлорталідон (25 і 50 мг) — **Таліпрес® Асіно**. Початок медикаментозної терапії із фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном в препараті **Діфорс** та її посилення новим препаратом **Таліпрес® Асіно** відповідає стандартам оптимального лікування пацієнтів з АГ для досягнення цільового зниження АТ.

Підготувала **Олександра Демецька**

UA-DIFO-PUB-112023-031



ТАЛІПРЕС®

ТРИВАЛА ЕФЕКТИВНІСТЬ, ДОВЕДЕНА ЧАСОМ^{1,2}

Таліпрес® Асіно 25 мг (mg)

Таліпрес® Асіно 50 мг (mg)

**ТІАЗИДОПОДІБНИЙ ДІУРЕТИК
ДЛЯ ЕФЕКТИВНОГО
ПІДСИЛЕННЯ АГ ТЕРАПІЇ^{3,4,5}**

**ДОВГОТРИВАЛА
ДІЯ ДО 72 ГОДИН^{1,2,4}**

1. Kumbhani M, Doshi S, Yusuf S, et al. (2022) Comparative effectiveness of antihypertensive treatments in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 47(1), 1–11. doi:10.1111/jcpt.12601

2. Agarwal R, et al. (2021) Effectiveness of chlorthalidone in patients with heart failure and hypertension: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 46(1), 1–11. doi:10.1111/jcpt.12501

3. Musini V, et al. (2014) Comparative effectiveness of chlorthalidone, lisinopril, and amlodipine in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39(1), 1–11. doi:10.1111/jcpt.12201

4. Knuuti M, et al. (2019) Efficacy and safety of treatment strategies in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 44(1), 1–11. doi:10.1111/jcpt.12101

5. Woodman R, et al. (2010) The effect of chlorthalidone on endothelial function and arterial stiffness in patients with hypertension. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35(1), 1–11. doi:10.1111/jcpt.10101

6. Tamargo R, et al. (2014) Chlorthalidone: a review of its pharmacology and clinical use. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39(1), 1–11. doi:10.1111/jcpt.12201

7. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of hypertension. *European Heart Journal*, 40(1), 1–11. doi:10.1093/eurheartj/ehz020

8. ESH Guidelines on the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 41(1), 1–11. doi:10.1183/13665947.112023031