



**Ранній
та надійний**

контроль АТ
порівняно з
валсартаном¹

24-годинний

контроль АТ²

**Більше
пацієнтів досягають**

цільового АТ^{3,4}



едарбі™

азилсартан медоксоміл

**Усвідом
необхідність**



1. Sica D, et al., Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, J Clin Hypertens 2011;13:467–472. 2. White WB, Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil Versus Olmesartan and Valsartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure in Patients With Stages 1 and 2 Hypertension, et al. Hypertension 2011;57:413–420. 3. Sica D, et al., Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, J Clin Hypertens 2011;13:467–472. 4. Bönnner G. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens. 2013 Aug;27(8):479–86.

Діюча речовина: azilsartan medoxomil. **Лікарська форма:** таблетки. **Фармакотерапевтична група:** антагоністи ангіотензину II прямої дії. **Показання:** лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. **Побічні реакції:** запаморочення, діарея, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові. **Фармакологічні властивості:** **Фармакодинаміка.** Азилсартан медоксоміл перетворюється на активну молекулу азилсартану, яка виступає селективним агоністом ефектів ангіотензину II за рахунок блокади рецепторів АТ₁. **Фармакокінетика:** біодоступність азилсартану медоксомілу 60%. Максимальна концентрація азилсартану у плазмі (C_{max}) досягається через 1,5–3 години. Їжа не впливає на біодоступність азилсартану. Період напіввиведення становить близько 11 годин. **Відпускається:** за рецептом. **Р.п. МОЗ України:** №UA/13312/01/01, №UA/13312/01/02, №UA/13312/01/03 від 12.11.13. **Виробник:** Такеда Ірландія Лтд, Ірландія.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Прагматичный подход к выбору антигипертензивного препарата у пациентов с АГ и коморбидной патологией в амбулаторной практике

По материалам XVI Национального конгресса кардиологов Украины (23-25 сентября 2015 года, г. Киев)

Артериальная гипертензия (АГ) – заболевание, которое длится многие годы, и если в самом начале ее развития можно замедлить и даже прервать сердечно-сосудистый континуум, то на более поздних этапах изменения в органах-мишенях становятся необратимыми. Поэтому, подбирая терапию пациенту с АГ, врачу следует использовать прагматичный подход и максимально сократить количество шагов к главной цели – снижению сердечно-сосудистого риска.



О приоритетных задачах ведения больных АГ и об эффективных методах их решения рассказала в ходе своего выступления доктор медицинских наук, профессор Елена Акиндиновна Коваль (Днепропетровская государственная медицинская академия).

Назначая пациенту с АГ антигипертензивную терапию, врач должен быть нацелен на выполнение нескольких основных задач.

1. Достижение и удержание целевого уровня артериального давления (АД) с сохранением его физиологических биоритмов.
2. Поиск причин и обязательное преодоление резистентности к терапии в случаях, если она возникает.
3. Предупреждение или замедление поражений органов-мишеней.
4. Обеспечение высокой приверженности пациента к терапии.

У пациентов с АГ и коморбидной патологией решение этих задач затруднено, что связано с влиянием сопутствующих заболеваний (например, сахарного диабета – СД) на контроль АД и с возможными ограничениями в применении некоторых антигипертензивных средств.

Исходя из этих задач, важным моментом является правильный выбор препарата, который будет служить основой антигипертензивной терапии. Наиболее часто среди рекомендуемых препаратов первой линии антигипертензивной терапии, используются средства, модулирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а именно: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА).

Выбираемый врачом препарат должен соответствовать следующим требованиям:

- иметь выраженный и длительный (не менее 24 ч) антигипертензивный эффект;
- обладать доказанными органопротекторными свойствами;
- отличаться хорошей переносимостью и отсутствием негативного влияния на течение коморбидной патологии.

Круг поиска такого препарата может быть значительно сужен, если мы сосредоточим свое внимание на современных представителях класса БРА. В исследованиях последних лет получены ответы на многие важные вопросы в области применения БРА. Основные выводы, которые были сделаны международными экспертами в отношении этих препаратов, можно представить следующим образом.

БРА не уступают ИАПФ в эффективности в снижении АД и, следовательно, в уменьшении сердечно-сосудистого риска у больных АГ (рис. 1) (F. J. Am. Messerli, 2011).

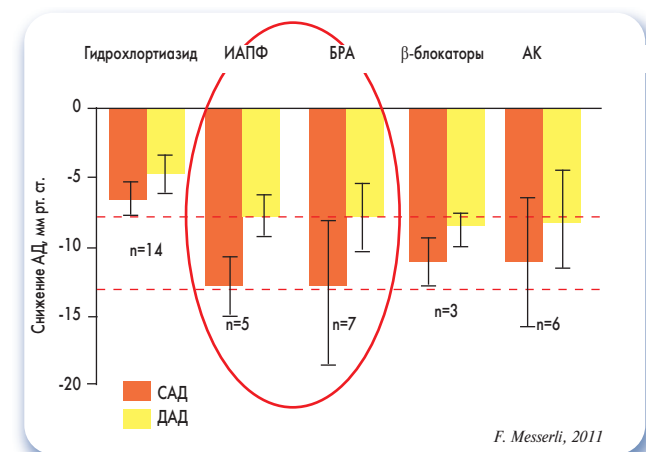


Рис. 1. Антигипертензивная эффективность монотерапии сартанами по данным СМАД (метаанализ рандомизированных исследований)

БРА имеют дополнительные протекторные механизмы, которые могут иметь значение в определенных клинических ситуациях (VAL-HeFT Trial, 2001).

БРА хорошо изучены и продемонстрировали эффективность и безопасность при применении у пациентов с АГ и различными сопутствующими состояниями, в том числе с сердечной недостаточностью (СН), хроническими заболеваниями почек, СД 2 типа (Drug Saf., 2015, 38:33-54). Это особенно важно, учитывая, что наличие данных заболеваний значительно влияет на эффективность контроля АД (MARVAL Study, 2002; RENAAL, 2001).

БРА эффективны в лечении пациентов с диабетической нефропатией, что отражено в современных рекомендациях по лечению пациентов с СД 2 типа. В руководстве Американской диабетической ассоциации (ADA, 2011) БРА наряду с ИАПФ рекомендованы для лечения пациентов с диабетической нефропатией (за исключением беременных) в качестве основных медикаментозных средств для уменьшения/ликвидации альбуминурии (МА). БРА предлагается использовать для лечения больных СД 2 типа с повышенным АД и МА как препараты, которые могут замедлить прогрессирование МА. Отмечено также, что у этой категории пациентов при наличии почечной недостаточности (уровень креатинина крови ≥ 133 мкмоль/л) БРА способствуют замедлению прогрессирования нефропатии.

Плавное, но выраженное и устойчивое снижение АД на фоне приема БРА может обеспечивать дополнительные преимущества в виде положительного влияния на когнитивные функции и риск развития cerebrovasкулярных осложнений (M. Levi et al., 2013).

Вопросы о возможном повышении риска развития инфаркта миокарда и опухолевых заболеваний на фоне терапии БРА закрыты после получения результатов крупных метаанализов, свидетельствующих о том, что эти риски не превышают таковые при применении антигипертензивных препаратов других классов (H.M.A. Abraham, C.M. White, W.B. White, 2015).

БРА характеризуются благоприятным профилем безопасности и отличной переносимостью, поэтому их использование значительно повышает шансы на формирование высокой приверженности пациентов к лечению (H.M.A. Abraham, C.M. White, W.B. White, 2015).

На последнем пункте хотелось бы остановиться более подробно, поскольку именно высокая приверженность пациентов является одним из главных условий успешной терапии АГ, как и любого другого заболевания. В исследовании P.R. Conlin и соавт. (2010) показано, что к терапии БРА сохраняется наиболее высокая приверженность – 67% в начале лечения и 51% через 4 года приема. Все основные классы антигипертензивных препаратов, в том числе ИАПФ, уступают БРА в этом отношении (Conlin et al., 1999-2010).

Тот факт, что хорошая приверженность к приему препаратов является важным преимуществом антигипертензивной терапии, подтвердили результаты исследования итальянских ученых, проведенного в крупной когорте больных Ломбардии (почти 500 тыс.), принимавших различные классы антигипертензивных средств. В данном исследовании только БРА продемонстрировали лучшую приверженность к терапии по сравнению с ИАПФ, и это ассоциировалось со снижением суммарной частоты неблагоприятных исходов АГ (Cognao, 2008, Lombardia Data-basa).

Следует отметить, что хорошая переносимость антигипертензивных препаратов, назначаемых для постоянного приема, особенно важна для пациентов с удовлетворительным состоянием и самочувствием, без сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе. Таким больным трудно осознать, что повышение АД – это реальная угроза развития тяжелых осложнений, поэтому

даже небольшое ухудшение качества жизни, обусловленное побочными эффектами антигипертензивного средства, будет поводом для самостоятельного прекращения терапии.

Помимо вышеперечисленных, «базисных» уже хорошо известных преимуществ БРА, нельзя не задуматься и о дополнительных «бонусах», которые мы можем получить при назначении этих препаратов у некоторых категорий пациентов.

Например, БРА можно рассмотреть в качестве предпочтительных препаратов для лечения больных АГ с сопутствующим активным хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). У таких пациентов назначение ИАПФ может быть нежелательным, учитывая накопление при этом в тканях брадикинина (одного из медиаторов воспаления) и роль воспаления в патогенезе ХОЗЛ (Br J Pharmacol, 2002).

Значительный интерес представляют результаты исследования Mitsuyasu Terashima и соавт. (JACC, 2012), в котором сравнивали возможности одного из современных БРА и антагониста кальция (АК) в снижении выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием (DES). В этом исследовании БРА продемонстрировал сопоставимый с АК вазопротекторный эффект, уменьшив выраженность эндотелиальной дисфункции и спазма стентированного сосуда в ответ на пробу с ацетилхолином. Авторы исследования также сделали вывод о том, что терапия БРА не оказывает негативного влияния на коллатеральный коронарный кровоток после имплантации DES.

Известно, что эндотелиальная дисфункция у пациентов с DES ассоциируется с развитием вазоспазма и различными осложнениями: инфарктом миокарда, жизнеугрожающими аритмиями, внезапной коронарной смертью (B.C. Brott, A.S. Anayiotos et al., 2006), тромбозами стентов (M. Togni et al., 2005), и, следовательно, играет ключевую роль в ухудшении долгосрочного прогноза у этих больных (J.E. Deanfield, 2007). Таким образом, можно говорить о дополнительных основаниях для назначения современных БРА пациентам с АГ и различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), перенесшим стентирование коронарных артерий. Такой подход поможет без увеличения количества препаратов базисной терапии одновременно обеспечить эффективный контроль АД у гипертензивных пациентов, уменьшить выраженность эндотелиальной дисфункции и снизить риск возникновения спастической стенокардии.

Итак, БРА открывают нам все новые и новые возможности для получения дополнительных полезных эффектов у различных категорий кардиологических пациентов. В современных международных и национальных рекомендациях по лечению АГ БРА рассматриваются как класс препаратов, обладающих совокупными органопротекторными свойствами, выраженность которых отличается у разных препаратов, что, однако, не изменяет подходы к решению клинических ситуаций для различных представителей класса.

Тем не менее на существование значительных фармакологических отличий между представителями класса БРА и возможность влияния этих отличий на сердечно-сосудистые исходы указывали эксперты в ходе недавних международных конгрессов.

Так, например, разница во влиянии БРА на исходы АГ подтверждена в шведском ретроспективном исследовании, в котором сравнивали результаты применения двух БРА – лозартана и кандесартана в период с 1999 по 2007 г. по данным 72 клинических центров (S.E. Kjeldsen et al., 2009).

Продолжение на стр. 20.

Прагматичний підхід к выбору антигипертензивного препарата у пациентов с АГ и коморбидной патологией в амбулаторной практике

Продолжение. Начало на стр. 19.

Было установлено, что при сопоставимом снижении АД применение кандесартана приводило к большему снижению частоты сердечно-сосудистых событий по сравнению с лозартаном. Авторы исследования сделали вывод, что различные БРА имеют дополнительные протекторные возможности, помимо снижения АД, и отличия в исходах при использовании разных представителей этого класса очевидны.

Кандесартан, продемонстрировавший преимущества во влиянии на сердечно-сосудистые исходы у кардиологических пациентов перед другими БРА, является предшественником нового, улучшенного представителя этого класса — азилсартана (в Украине зарегистрирован как Эдарби®). Данные препараты имеют сходную структуру, за исключением наличия в молекуле азилсартана 5-членного окси-оксадиазольного кольца вместо тетразольного кольца.

Уникальность азилсартана заключается в том, что его химическая структура, в отличие от всех других одобренных сегодня к применению БРА, обеспечивает наиболее стойкую связь с рецепторами ангиотензина II 1 типа (AT₁-рецепторами) и наиболее медленную диссоциацию комплекса блокатор/AT₁-рецептор (M. Ojima et al., 2011), что и определяет в значительной степени длительность и мощность антигипертензивного эффекта препарата.

Для азилсартана накоплена достаточно убедительная доказательная база в отношении эффективности и профиля безопасности — его эффекты изучали в клинических исследованиях, в том числе сравнительных, с общей численностью >7 000 пациентов.

Азилсартан продемонстрировал преимущества в снижении и контроле АД в сравнительных исследованиях с ИАПФ рамиприлом, широко используемым во всем мире валсартаном и новым БРА олмесартаном (W.B. White et al., 2011; G. Bonner et al., 2013).

Антигипертензивная эффективность азилсартана предоставляет дополнительные «бонусы» в контроле АД у больных с предиабетом и СД 2 типа (W. White, 2012) (рис. 2), тем более, что этот препарат, как и другие БРА, обладает благоприятным метаболическим профилем.

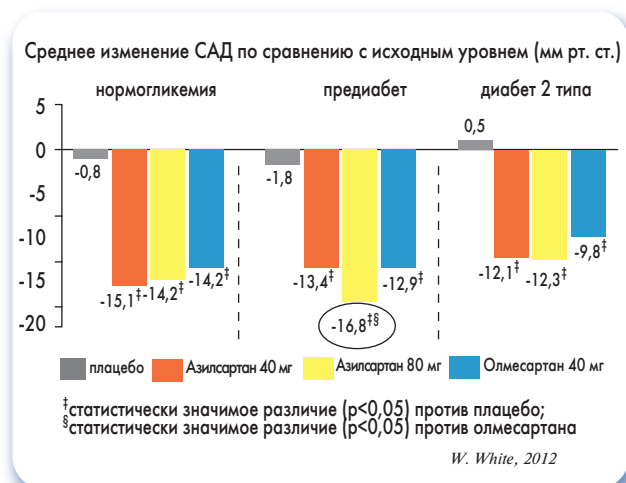


Рис. 2. Снижение САД при терапии азилсартаном и олмесартаном в группе пациентов с сахарным диабетом и предиабетом

Азилсартан относится к мультифункциональным БРА, являясь частичным агонистом ядерных рецепторов PPAR γ , которые регулируют метаболизм липидов и углеводов, и антагонистом рецепторов ATR1. Антагонизм к рецепторам ATR1 — один из механизмов повышения чувствительности тканей к инсулину. Установлено также, что азилсартан увеличивает потребление глюкозы инсулинчувствительными тканями у больных с СД (Iwai et al., 2007).

Таким образом, азилсартан одновременно оказывает выраженный антигипертензивный эффект и благоприятно влияет на метаболические показатели.

Учитывая распространенность сочетания АГ и ИБС, важными являются экспериментальные данные о способности азилсартана уменьшать ремоделирование после острого инфаркта миокарда (Y. Nakamura, Suzuki, Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2013). В прямом эксперименте азилсартан при использовании во всех концентрациях снижал экспрессию ингибитора тканевого активатора плазминогена (PAI) в стенке аорты (C.J. French, A.K. Zaman, B.E. Sobel, 2011). Данный эффект приводит к увеличению уровня тканевого активатора плазминогена в местах повреждения сосуда, способствуя уменьшению образования фибрина и, как следствие, — снижению риска развития атерогенных и протромботических изменений в сосудах, стабилизации атеросклеротической бляшки.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что азилсартан (Эдарби) является мощным оружием в борьбе с АГ на фоне коморбидных состояний.

Азилсартан демонстрирует преимущества в снижении АД перед другими БРА, сохраняя все позитивные черты класса: благоприятный метаболический профиль; кардио-, нефро- и вазопротекторный эффекты.

Таким образом, назначение азилсартана с первых шагов лечения АГ позволит выполнить главное условие для снижения сердечно-сосудистого риска — эффективно контролировать АД, причем у наиболее трудных пациентов — с коморбидными состояниями, которые часто встречаются в реальной практике.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

UA/AZI/1215/0003



Новини

Американская ассоциация сердца (АНА) обращает внимание на гендерные различия сердечно-сосудистых факторов риска и последствий сахарного диабета

В декабре в журнале *Circulation* опубликовано обращение экспертов АНА, в котором на основании анализа накопленной доказательной базы сделаны важные выводы о более высокой предрасположенности и неблагоприятных исходах сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с сахарным диабетом (СД) по сравнению с мужчинами. Авторы документа подчеркивают многочисленные гендерные различия связи СД с сердечно-сосудистым здоровьем.

— Профиль кардиоваскулярного риска у женщин с СД, особенно постменопаузального возраста, более неблагоприятный, чем у мужчин: в большей степени нарушается эндотелий-зависимая вазодилатация, отмечается более глубокая атерогенная дислипидемия (в частности, у женщин выше уровень холестерина липопротеинов низкой плотности), протромботический профиль коагуляции, выше распространенность ожирения, артериальной гипертензии (АГ) в возрастной группе 60 лет и старше. Абдоминальное ожирение демонстрирует более сильную связь с сердечно-сосудистой смертностью у женщин по сравнению с мужчинами.

— Женщины с СД 2 типа в 2 раза чаще болеют ишемической болезнью сердца (ИБС), чем мужчины. ИМ возникает у них в более молодом возрасте и ассоциируется с более высокой летальностью, чем у мужчин. Частота достижения реваскуляризации миокарда при выполнении ангиопластики и операций коронарного шунтирования ниже у женщин с СД по сравнению с мужчинами.

— По данным крупного метаанализа (S.A. Peters et al., 2014), у женщин с СД на 27% выше риск развития инсульта, чем у мужчин с сопоставимыми демографическими характеристиками и набором других факторов риска.

— По данным Фремингемского исследования, наличие СД у мужчин ассоциировалось с 2-кратным ростом риска развития СН, а у женщин — с 5-кратным.

— У женщин с СД хуже контролируются уровни глюкозы крови и артериального давления (АД). Причины неясны, поскольку женщины обычно чаще посещают врачей и демонстрируют хорошую приверженность к выполнению назначений.

— Женщины с СД нуждаются в более интенсивных физических нагрузках, чем мужчины, для снижения сердечно-сосудистого риска. По данным исследования Nurses' Health Study, женщинам необходимо как минимум 2 часа физической активности в неделю для значимого влияния на риск.

Эксперты АНА также указывают на существенные пробелы в наших представлениях о патофизиологических причинах гендерных особенностей сердечно-сосудистого здоровья и различиях эффективности стандартных подходов к фармакотерапии у женщин и мужчин. Не до конца ясно, как гормональные различия влияют на риск ССЗ, недостаточно изучено влияние половых гормонов на миокард, гендерные особенности метаболизма глюкозы и инсулина, недостаточно дифференцированы подходы к лечению ССЗ. Например, действующие рекомендации по диагностике, профилактике, фармакотерапии и интервенционному лечению ИБС у женщин экстраполированы из исследований, в которых участвовали преимущественно мужчины. Это указывает на перспективные направления будущих исследований.

Более жесткие цели контроля артериального давления, скорее всего, оправданы, однако достигаются высокой ценой: исследование SPRINT

Результаты крупного проспективного исследования SPRINT могут повлиять на действующие рекомендации по достижению целевых уровней АД у пациентов без СД. В исследовании приняли участие 9361 больной с систолическим АД (САД) ≥ 130 мм рт. ст., факторами сердечно-сосудистого риска, однако без СД. Пациентов рандомизировали в две группы: 1) для достижения целевых значений САД < 120 мм рт. ст. (группа интенсивной антигипертензивной терапии); 2) для достижения целевого уровня САД < 140 мм рт. ст. (группа стандартного лечения). Комбинированная первичная конечная точка включала развитие инфаркта миокарда (ИМ), других острых коронарных синдромов, инсульта, сердечной недостаточности (СН), а также смерть вследствие сердечно-сосудистых причин.

Через год в группе интенсивной терапии среднее САД составляло 121,4 мм рт. ст., в группе стандартной терапии — 136,2 мм рт. ст. Такие результаты достигались на фоне приема в среднем 2,8 антигипертензивного препарата на пациента и 1,8 лекарственного средства соответственно. Пропорции назначавшихся препаратов по классам были сопоставимыми.

Исследование было досрочно остановлено после срока наблюдения в среднем 2,26 года в связи с достоверно меньшей частотой наступления первичной конечной точки в группе интенсивной антигипертензивной терапии по сравнению с группой стандартной терапии: 1,65% в год против 2,19% в год соответственно. Это означает, что добиваясь более жесткого контроля уровня САД у пациентов без СД, можно дополнительно снизить риск смерти, развития ИМ, инсульта или СН на 25%. При анализе отдельных компонентов конечной точки наибольшее влияние интенсивная терапия оказывала на риск сердечно-сосудистой смерти: достигнуто достоверное снижение на 43%. Смертность вследствие всех причин в группе интенсивного снижения САД также была достоверно ниже — на 27%. При этом более интенсивная терапия закономерно вызывала большее количество специфических побочных эффектов, таких как гипотензия, синкопе, электролитные нарушения, острое поражение почек.

К сильным сторонам исследования SPRINT авторы относят большой размер выборки и ее разнообразие (включая достаточное количество пациентов старше 75 лет), а также успех в достижении требуемого разрыва значений САД между группами. Вместе с тем популяция имела существенные ограничения: в исследование не включались пациенты моложе 50 лет, с СД, инсультами в анамнезе. Результаты исследования SPRINT обосновывают более низкий целевой порог САД, чем рекомендуется в настоящее время для большинства пациентов с АГ. Однако авторы признают, что достижение уровня САД < 120 мм рт. ст. в повседневной практике является трудной и затратной задачей. Снижение САД < 120 мм рт. ст. было достигнуто менее чем у половины пациентов в группе интенсивной терапии, соответственно у остальных участников указанный порог преодолеть не удалось. Результаты контроля АГ в повседневной практике еще пессимистичнее: в США только у половины пациентов достигаются целевые уровни $< 140/90$ мм рт. ст.

The SPRINT Research Group N Engl J Med 2015; 373:2103-2116 November 26, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1511939

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

J. G. Regensteiner et al. *Circulation*. 2015; 132: 00-00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000343.