Азилсартан і контроль артеріального тиску: один крок до покращення результатів

За матеріалами XVII Національного конгресу кардіологів України (21-23 вересня, м. Київ)

Проблеми, пов'язані з контролем артеріального тиску (АТ), належать до тих, що найчастіше обговорюються в кардіології. Упродовж останніх 20 років ситуація в цій галузі дещо покращилася, здебільшого завдяки появі великої кількості антигіпертензивних засобів, вибір яких щороку зростає. Утім, як свідчать результати популяційних обстежень, до сьогодні досягнення цільових рівнів АТ залишається актуальною проблемою для багатьох категорій пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) навіть у розвинених країнах.

Шляхи підвищення ефективності лікування пацієнтів з АГ розглянув у своїй доповіді **керівник відділу симптоматичних артеріальних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко.**

Доповідач зазначив, що в Україні сьогодні отримують ефективне лікування не більш ніж 14% хворих на АГ у міській і 8% – у сільській популяції. За результатами досліджень українських науковців, цільового для загальної популяції рівня систолічного АТ (САТ) (<140 мм рт. ст.) вдається досягти приблизно у 6,4% випадків. При цьому чим вищий рівень САТ, тим більшою є вірогідність ураження органів-мішеней у пацієнтів з АГ. Наприклад, у понад 90% хворих на АГ із рівнем САТ ≥180 мм рт. ст. виявляють гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ), а в 30% випадків – зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (В.І. Целуйко і співавт., 2016). Отже, ефективний контроль АТ – це головна умова для запобігання виникненню або прогресуванню уражень органів-мішеней.

Водночас у Європі ситуація хоч і не ідеальна, проте є набагато кращою, ніж в Україні. Згідно з результатами дослідження EURIKA у розвинених європейських країнах частота досягнення цільових рівнів АТ серед амбулаторних хворих на АГ становить від 36% (Велика Британія) до 45,5% (Франція).

У зв'язку з цим постає запитання: чим зумовлена різниця щодо ефективності лікування АГ в Україні та Європі, з одного боку, і між європейськими країнами – з іншого? **Отже, стандарти ведення пацієнтів з АГ у Європі практично не відрізняються, і досягнення успіху в лікуванні цього захворювання не залежить від дороговартісних втручань.**

Насамперед розглянемо структуру препаратів, які призначають пацієнтам АГ у різних країнах.

За інформацією щодо обсягів продажів у 2015 р. в Україні антигіпертензивних засобів, інгібітори АПФ (ІАПФ) призначають у 28% випадків, а їх комбінації з іншими антигіпертензивними засобами – у 22% випадків. Тож ІАПФ у монотерапії або в комбінаціях вітчизняні лікарі призначають у 50% випадків, що відповідає сучасним підходам до лікування АГ, які передбачають призначення блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) як основи антигіпертензивного лікування більшості пацієнтів. Утім, звертає на себе увагу той факт, що українські фахівці майже не використовують можливості, пов'язані з призначенням інших представників класу блокаторів РАС – блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА). На БРА припадає лише 3% у структурі ліків, що призначають для зниження рівня АТ, і стільки ж – на їх комбінації з іншими препаратами. Отже, БРА в Україні призначають у декілька разів рідше, ніж ІАПФ, хоча в усьому світі вони вже давно зарекомендували себе як високоефективні та безпечні засоби для контролю АТ.

Якщо розглянути структуру лікарських призначень у Європі, стає очевидним, що співвідношення призначень ІАПФ та БРА в різних країнах відрізняється. Проте навіть у тих країнах, де частіше призначають ІАПФ (Велика Британія, Німеччина), не існує такого розриву в частоті застосування цих груп препаратів. Крім того, в деяких країнах ІАПФ і БРА посідають приблизно однакове місце у структурі призначень при АГ (Іспанія, Італія), а у Франції БРА призначають набагато частіше – у 71% випадків. При цьому серед фіксованих антигіпертензивних комбінацій безперечне лідерство за частотою призначень належить комбінації БРА + діуретик (X. Girerd et al., 2010).

Спробуємо відповісти на запитання: чи впливає структура призначень антигіпертензивних препаратів на якість контролю АТ у популяції?

Якщо зіставити результати досліджень EURIKA (2011) і X. Girerd (2010), побачимо, що ефективність контролю АТ серед країн, дані яких були проаналізовані, найкраща у Франції. Саме у Франції співвідношення БРА та ІАПФ у структурі призначень становить майже 2,5:1 (70%:30%). **Ці результати свідчать про те, що широке застосування БРА може забезпечити зростання ефективності контролю АТ у популяції хворих на АГ.**

Тож однією з можливих причин недостатнього контролю АТ, окрім інших, не менш важливих факторів, є низька частота призначення високоефективних сучасних антигіпертензивних засобів, якими є БРА. Хоча, безумовно, слід впливати на всі фактори, що перешкоджають поліпшенню ситуації у лікуванні АГ. Однак саме призначення БРА допомагає вплинути на один із найбільш важливих із них – прихильність пацієнтів до лікування. Відомо, що БРА характеризуються сприятливим профілем безпеки і доброю переносимістю, що забезпечує їм безперечні переваги навіть порівняно з ІАПФ.

Прихильність хворих до лікування – питання, якому сьогодні приділяють багато уваги, адже насправді самостійне прийняття пацієнтом рішення про припинення прийому препаратів є великою проблемою, яку тяжко подолати. Як свідчить клінічна практика і результати досліджень, ризик відмови від терапії тим вищий, чим гірший профіль безпеки та переносимість лікарських засобів. У ході дослідження G. Mancia і співавт. (2011) встановлено, що найчастіше пацієнти з АГ припиняють прийом діуретичних препаратів і рідше – БРА. Проте цікаво, що частота відміни застосування комбінацій БРА і діуретиків є значно нижчою (у декілька разів) порівняно з припиненням прийому діуретиків у монотерапії. Очевидно, що застосування діуретиків у комбінаціях нівелює їх негативний вплив на метаболічні параметри і, крім підвищення ефективності лікування, ми отримаємо бонуси у вигляді покращення переносимості й зниження ризику порушень рекомендацій лікарів.

Переваги кожної групи препаратів завжди обговорюють на прикладі найкращих і найсучасніших її представників. Якщо ми говоримо про групу БРА, то слід згадати про азилсартан (Едарбі), який набуває дедалі більшого поширення на українському фармацевтичному ринку.

Азилсартан має переконливу доказову базу щодо ефективності та безпеки у лікуванні АГ, підтверджену результатами спеціально проведених рандомізованих клінічних досліджень. Препарат забезпечує виразний і довготривалий антигіпертензивний ефект упродовж доби завдяки індивідуальним фармакокінетичним властивостям. Ці важливі особливості пояснюються тим, що молекула азилсартану медоксомілу забезпечує найбільш стійкий зв'язок з AT_1-рецепторами і найбільш повільну дисоціацію комплексу блокатор/AT_1-рецептор (M. Ojima et al., 2011) (рис. 1).

На сьогодні відомо, що від ступеня зв'язування БРА з AT_1-рецепторами залежить те, наскільки виразним буде їх антигіпертензивний ефект, саме тому препарати цієї групи розрізняються між собою за ефективністю.

Результати порівняльної оцінки ефективності азилсартану з такою ІАПФ раміприлу та іншого БРА – валсартану продемонстрували, що азилсартан забезпечує кращий добовий профіль АТ (G. Bonner, 2013; D. Sica, W.B. White, M.A. Weber et al., 2011). В одному з досліджень W.B. White і співавт. (2011) було встановлено, що азилсартан сприяє більш виразному зниженню АТ через 6 тиж терапії порівняно з валсартаном і олмесартаном. Ці результати вражають ще більше, якщо взяти до уваги, що валсартан і олмесартан нині позиціонують як одні з найкращих сучасних БРА.

Ефективність азилсартану в лікуванні есенціальної АГ оцінювали в обсерваційному реєстрі EARLY. У рамках реєстру протягом одного року спостерігали за 3849 пацієнтами. **Було встановлено, що рівня АТ <140/90 мм рт. ст. досягнув 61% пацієнтів, яким призначили азилсартан (K. Anselm et al., 2016).**

Наступний крок – це поява на фармацевтичному ринку фіксованої комбінації азилсартану та діуретика хлорталідону – Едарбіклор. Нині ми вже маємо результати дослідження, результати якого продемонстрували переваги цієї комбінації щодо нормалізації добового САТ порівняно з іншою сучасною фіксованою комбінацією БРА і діуретика – олмесартану і гідрохлортіазиду (ГХТЗ) (W.C. Cushman et al., 2012). У ході цього дослідження діуретики в усіх комбінаціях призначали учасникам у дозі 25 мг, олмесартан – у дозі 40 мг, азилсартан – у дозі 40 і 80 мг. Переваги комбінації азилсартану і хлорталідону були продемонстровані під час застосування обох дозувань азилсартану – 40 і 80 мг.

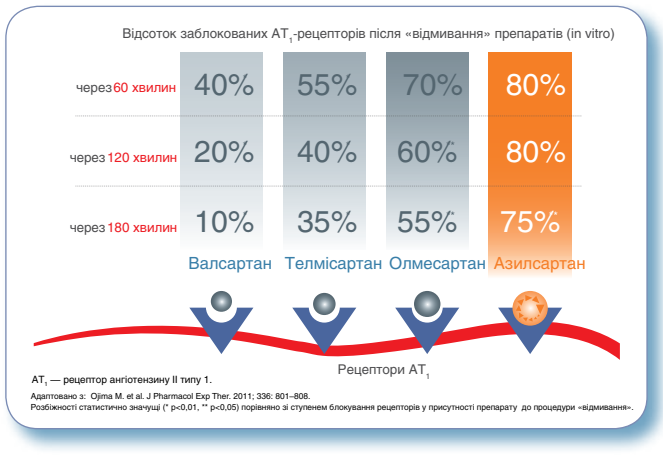

Рис. 1. Азилсартан забезпечує більш тісний зв'язок із AT_1-рецепторами

Отже, азилсартан (Едарбі) – надзвичайно перспективний для клінічної практики препарат, й ігнорувати можливості, що забезпечують ефективність його застосування, не можна.

Під час доповіді професор Ю.М. Сіренко ознайомив слухачів із результатами власного дослідження, під час якого оцінювали хроно- та дозозалежну ефективність азилсартану за результатами вимірювання офісного, середньодобового та центрального АТ (ЦАТ) у пацієнтів із м'якою та помірною АГ. Спостереження тривало 24 тиж. Дизайн дослідження передбачав розподіл пацієнтів на дві групи – вранішнього та вечірнього прийому препарату. Учасники приходили на прийом до лікаря що чотири тижні. Під час візитів у них перевіряли рівень АТ і в разі недосягнення цільових значень САТ і діастолічного АТ (ДАТ) вирішували питання про збільшення дози азилсартану. Початкова доза азилсартану становила 20 мг/добу.

Під час дослідження було встановлено, що азилсартан сприяв ефективному зниженню рівнів САТ і ДАТ, і на тлі застосування дози 80 мг/добу ці показники у пацієнтів знизилися в середньому на 15/10 мм рт. ст. відповідно при добовому моніторуванні АТ (ДМАТ) (рис. 2). Ступені зниження САТ і ДАТ у групах вранішнього і вечірнього прийому

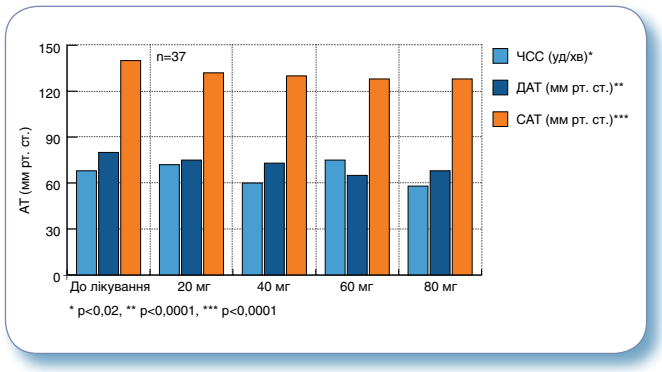

Рис. 2. Динаміка середньодобових САТ, ДАТ і ЧСС на тлі лікування

препарату були зіставними. Значення частоти серцевих скорочень (ЧСС) при цьому не змінювалися. Це вражаючі результати, особливо якщо взяти до уваги дані метааналізу M.-J. Fabia і співавт. (2012), згідно з якими навіть під час використання олмесартану не вдається досягти зниження САТ і ДАТ більш ніж на 14 і 7 мм рт. ст. відповідно, а можливості валсартану обмежуються зниженням цих показників на 10 і 7 мм рт. ст. відповідно.

Результати оцінки індивідуальної динаміки середньодобових значень САТ і ДАТ на тлі титрації дози азилсартану продемонстрували поступове зниження АТ і відсутність різких коливань, що узгоджується з даними інших досліджень із застосуванням цього препарату.

Зниження ЦАТ під час лікування азилсартаном становило в середньому 19 мм рт. ст. (16 мм рт. ст.– у групі вранішнього прийому препарату і 14 мм рт. ст.– у групі вечірнього отримання препарату).

На підставі результатів цього дослідження було зроблено такі висновки:

- азилсартан у дозі 40-80 мг на добу (за даними амбулаторного моніторування АТ) достовірно знижував рівень тиску у хворих із 1 та 2 ступенем його підвищення;
- азилсартан достовірно знижував рівень ЦАТ у хворих на АГ 1 та 2 ступеня;
- доза азилсартану 40 мг на добу була достатньою для ефективного контролю АТ у переважної більшості хворих на АГ 1 та 2 ступеня й тільки 16% пацієнтів потребували титрації дози до 80 мг на добу;
- за даними амбулаторного моніторування АТ, не було виявлено достовірної різниці в ступені зниження САТ при призначенні азилсартану вранці або ввечері.

Отже, хворим на АГ можна призначати азилсартан (Едарбі) 1 раз на добу в зручному для них режимі й бути впевненими, що в більшості з них буде досягнуто ефективного контролю АТ уже з перших кроків лікування. Крім того, призначення азилсартану – це впевненість у тому, що пацієнти добре переноситимуть терапію і вже під час наступного візиту можна буде оцінювати її результати, а не заміняти препарат, що означатиме крок назад, замість того щоб упевнено рухатися далі.

Підготувала ***Наталя Очеретяна***

За сприяння ТОВ «Такеда Україна».

UA/AZI/1116/0019

Takeda

Ранній
та надійний
контроль АТ
порівняно з
валсартаном[1]

24-годинний
контроль АТ[2]

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. Bönner G. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-convertingen zyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens. 2013 Aug;27(8):479–86.

UA/AZI/0316/0003

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 AT_1. *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, №A/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