

Сартаны в лечении артериальной гипертензии: эффективный контроль артериального давления плюс безопасность

Проблема эффективного контроля артериального давления (АД) в популяции пациентов с артериальной гипертензией (АГ) сохраняет актуальность и требует от врачей умения использовать как универсальные, так и индивидуальные подходы в лечении этого заболевания. Научный симпозиум, состоявшийся в г. Киеве, был посвящен роли сартанов в реализации современных, эффективных подходов и достижению основных целей лечения АГ.



Руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко:

— Согласно данным эпидемиологических исследований в Украине насчитывается более 12 млн лиц с повышенным АД (Горбась и соавт., 2011). При этом знают о наличии у них АГ только 63% опрошенных, из них антигипертензивные препараты принимают 38%, а эффективный контроль АД достигается только в 14% случаев. Столь низкая эффективность контроля АД при наличии чрезвычайно разнообразного рынка антигипертензивных препаратов вызывает удивление. Однако анализ объемов продаж различных лекарственных средств (ЛС) для лечения АГ многое объясняет: врачи до сих пор часто назначают устаревшие препараты и их комбинации, несмотря на появление более современных, эффективных и безопасных ЛС. Например, в структуре продаж ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), проданных в 2014 г. через аптечные сети, ведущее место занимает далеко не самый лучший представитель группы — каптоприл, а доля блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), используемых в моно- и комбинированной терапии, составляет не более 5% от общего объема продаж антигипертензивных препаратов.

Врачебная инерция, нежелание использовать возможность выбора среди большого количества современных ЛС всех классов, как оригинальных, так и генерических, является сегодня серьезной проблемой, без решения которой невозможно будет добиться улучшения контроля АД на популяционном уровне. Еще одно препятствие на пути к этой цели — незнание или непонимание многими врачами современных задач и проблем в области лечения АГ и связанных с этим требований к свойствам антигипертензивных препаратов. Например, часто вне поля зрения врача остаются такие проблемы, как нарушение профиля суточного АД и повышенная вариабельность АД, которым сегодня уделяется большое внимание. Известно, что отсутствие ночного снижения АД (non-dipper АГ), а также резкие утренние подъемы уровня АД обуславливают существенное увеличение сердечно-сосудистого (СС) риска. Превышение допустимых значений вариабельности АД не только отягощает течение заболевания, но и ускоряет поражение органов-мишеней и, следовательно, также сопряжено с увеличением риска развития СС осложнений.

В современных европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ особый акцент делается на важности оценки профиля АД с помощью суточного мониторинга. Важным преимуществом суточного мониторинга АД (СМАД) является то, что полученные значения более тесно по сравнению с результатами офисного измерения АД коррелируют с риском поражения органов-мишеней и развития СС событий.

Рекомендации в отношении более активного использования СМАД свидетельствуют о том, что контроль и поддержание стабильного уровня АД на протяжении суток — одна из основных задач ведения пациентов с АГ на современном этапе. Однако СМАД все еще редко используется на уровне первичного звена здравоохранения в Украине. Терапевты и семейные врачи чаще всего ограничивают диагностический поиск офисным измерением АД, упуская возможность точно определить форму АГ и назначить индивидуализированное лечение. Между тем различные формы АГ требуют разных подходов

к лечению. Например, авторы исследований, посвященных проблеме ведения пациентов с non-dipper АГ, сделали вывод о том, что оптимальным терапевтическим подходом в таких ситуациях является назначение вечернего приема антигипертензивных препаратов.

Помимо правильного режима приема антигипертензивных средств важную роль в обеспечении эффективного контроля АД на протяжении суток играет и правильный выбор препаратов. Назначение короткодействующих ЛС, с неблагоприятным профилем безопасности в большинстве случаев не позволяет надеяться на обеспечение стойкого антигипертензивного эффекта в течение 24 ч, снижение АД до целевого уровня и сохранение приверженности пациентов к лечению, а это, в свою очередь, означает невозможность достижения главной цели терапии — улучшения прогноза больных АГ и продления их жизни.

Между тем БРА, или сартаны, которые до сих пор столь редко используются в клинической практике украинских врачей, — препараты, назначение которых может решить практически все проблемы, сопряженные с лечением АГ. Сартаны характеризуются высокой антигипертензивной эффективностью и прекрасной переносимостью, и эти два качества обуславливают сохранение приверженности пациентов к долгосрочной терапии. Сартаны удовлетворяют всем современным критериям выбора препаратов для эффективного лечения АГ, а дополнительные бонусы в виде плавного нарастания терапевтического эффекта с сохранением естественного суточного профиля АД; длительного, стойкого антигипертензивного действия; незначительного количества побочных эффектов; крайне низкой вероятности развития у больных толерантности к терапии позволяют рассматривать их в качестве препаратов выбора во многих ситуациях.

В странах Западной Европы сартаны не уступают ИАПФ по частоте использования при лечении АГ, а в Германии, Франции и Италии фиксированные антигипертензивные комбинации с включением сартанов даже лидируют в этом отношении (X. Girerd, 2012).

Наиболее широкие возможности в обеспечении эффективного контроля АД связаны с самыми «молодыми» представителями группы БРА. Наглядным примером являются результаты исследований с применением нового БРА — азилсартана медоксомила (в Украине зарегистрирован как Эдарби), который в сравнительных исследованиях с «эталонным» ИАПФ рамиприлом, широко используемым во всем мире валсартаном и олмесартаном продемонстрировал преимущества в снижении и контроле АД.



Доктор медицинских наук, профессор Василий Антонович Скибчик (Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого) обратил внимание слушателей на то, что на сегодня АД остается одним из наиболее значимых факторов СС риска. При повышении систолического и диастолического АД (САД и ДАД) на каждые 20/10 мм рт. ст. риск СС смерти увеличивается в 2 раза, тогда как даже небольшое снижение САД ассоциируется со значительным снижением риска развития осложнений (S. Lewington et al., 2002).

Профессор В.И. Скибчик рассказал о современных подходах в достижении контроля АД, подчеркнув, что большинству больных АГ показана комбинированная антигипертензивная терапия, которая позволяет воздействовать на различные звенья патогенеза АГ, более эффективно контролировать АД, предупреждать

поражение органов-мишеней и возникновение осложнений. В украинском руководстве по лечению АГ 2012 года указывается, что не менее 50-75% пациентов с АГ нуждаются в назначении комбинированной антигипертензивной терапии, и все больные с уровнем АД $\geq 160/100$ мм рт. ст., а также с высоким и очень высоким СС риском должны получать ее уже на первых этапах лечения. У пациентов с уровнем АД 140-159/90-99 мм рт. ст. можно начинать лечение с назначения как монотерапии, так и фиксированных комбинаций, отдавая предпочтение последним.

В руководстве Европейского общества кардиологов/Европейского общества гипертензии (ESC/ESH, 2013) в качестве оптимальных предложены комбинации: ИАПФ+диуретик, БРА+диуретик, блокатор кальциевых каналов (БКК)+диуретик, ИАПФ+БКК, БРА+БКК.

Следует отметить, что между различными руководствами в отношении целевых уровней АД у особых категорий пациентов с АГ (с сахарным диабетом — СД, хроническим заболеванием почек, инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе) существуют расхождения. Так, если эксперты ESC/ESH рекомендуют достигать у таких больных уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. (для пациентов с СД — $< 140/85$ мм рт. ст.), то в некоторых национальных руководствах для них рекомендован в качестве целевого уровня АД $< 130/80$ мм рт. ст.

Однако все современные руководства едины во мнении, что решение о начале антигипертензивной терапии следует принимать с учетом степени СС риска. Что касается целевых уровней АД, то это важный ориентир при проведении антигипертензивной терапии, но в сложных ситуациях решение о том, насколько настойчиво следует снижать АД, принимает врач с учетом совокупных исходных данных.

Каким препаратам отдать предпочтение, чтобы быть уверенным в том, что назначенная терапия не только эффективно снизит АД, но также обеспечит его стабиль-



ный уровень на протяжении суток и, кроме того, не потребует отмены в связи с побочными эффектами? Ответом на этот вопрос стало выступление **доктора медицинских наук Анны Дмитриевны Радченко (отдел симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины).**

— В соответствии с современными международными рекомендациями сартаны являются препаратами первой линии лечения АГ. В руководстве и клиническом протоколе оказания медицинской помощи пациентам с АГ (Приказ МЗ Украины № 384 от 24.05.2012 г.) указывается, что для стартовой и поддерживающей антигипертензивной терапии рекомендуются тиазидные диуретики, БКК, ИАПФ, БРА и β -адреноблокаторы. При этом порядок перечисления ЛС не означает приоритетности их использования.

За годы применения в клинической практике сартаны зарекомендовали себя как препараты, обладающие высокой антигипертензивной эффективностью. Метаанализ рандомизированных исследований с применением СМАД на фоне использования различных антигипертензивных препаратов показал, что сартаны наряду с ИАПФ не уступают, а в ряде случаев — превосходят по степени снижения САД β -адреноблокаторы, БКК и диуретик гидрохлортиазид (F. Messerli, 2011).

Это подтвердили и результаты исследования FLASH, в котором частоту достижения целевого АД на фоне монотерапии сартанами сравнивали с таковой на фоне β -адреноблокаторов, БКК и ИАПФ с помощью домашнего мониторинга АД (O. Hannon, 2012).

Помимо выраженного антигипертензивного эффекта сартаны обладают способностью снижать риск развития тяжелых СС осложнений, что было показано

Таблица. Рекомендации ESH/ESC 2013 по лечению пациентов с АГ: приоритетность назначения АГП	
Ситуация	Препарат
Асимптомное поражение	
ГЛЖ	ИАПФ, АК, БРА II
Асимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
Микроальбуминурия	ИАПФ, БРА II
Почечная дисфункция	ИАПФ, БРА II
Клинические сердечно-сосудистые события	
Инсульт	Любой препарат (в т.ч. БРА II)
Инфаркт миокарда	БАБ, ИАПФ, БРА II
Стенокардия	БАБ, АК
Сердечная недостаточность	Диуретик, БАБ, ИАПФ, БРА II, антагонисты минералокортикоидов
Аневризма аорты	БАБ
Фибрилляция предсердий, предупреждение	БРА II, ИАПФ, БАБ, антагонисты минералокортикоидов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма	БАБ, недигидро-АК
Терминальное поражение почек/протеинурия	ИАПФ, БРА II
Заболевания периферических артерий	ИАПФ, АК
Другие состояния	
Изолированная систолическая гипертензия у пожилых	Диуретики, АК
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА II, АК
Сахарный диабет	ИАПФ, БРА II
Беременность	Метилдопа, БАБ, АК
Негроидная раса	Диуретики, АК

в клинических рандомизированных исследованиях. Например, в исследовании M. Ortega-Casagubios и соавт. (2010) с участием пациентов, перенесших инсульт, продемонстрирована эффективность сартанов в уменьшении доли пациентов с тяжелым инсультом. Показано также, что сартаны более эффективны в этом отношении по сравнению с ИАПФ, β -адреноблокаторами, БКК и диуретиками.

Назначение БРА пожилым мужчинам (≥ 65 лет) с наличием кардиоваскулярных заболеваний в исследовании N. Li и соавт. (2010) способствовало эффективно предупреждению развития болезни Альцгеймера (БА) и деменции. По сравнению с лизиноприлом сартаны снижали частоту развития БА и деменции дополнительно на 19%, с другими антигипертензивными препаратами — на 16 и 24% соответственно.

В настоящее время сартаны рекомендованы в качестве препаратов выбора при диабетической нефропатии наряду с ИАПФ для замедления прогрессирования поражения почек у пациентов с СД 2 типа. Показано, что протекторный эффект сартанов при диабетической нефропатии превосходит таковой ИАПФ (N.R. Robkes et al., 2009).

В метаанализе M.R. Law (2009) показано, что БРА обладают сопоставимой с ИАПФ эффективностью в снижении риска коронарных осложнений. В работах L.C. VanVae (2012) и G. Reboldi (2008), в которых анализировали результаты крупных исследований с использованием сартанов и ИАПФ, показано отсутствие существенной разницы во влиянии этих препаратов на риск смерти.

Согласно рекомендациям ESC 2013 года БРА наряду с ИАПФ являются препаратами выбора у пациентов с асимптомными поражениями органов-мишеней: гипертрофией левого желудочка, микроальбуминурией,

почечной дисфункцией. Кроме того, они рекомендованы больным с инсультом, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий, терминальным поражением почек/протеинурией, метаболическим синдромом, СД (табл.).

Таким образом, на сегодняшний день полностью развенчаны мифы о том, что сартаны уступают ИАПФ в снижении АД, а также о выраженности протекторных эффектов, влиянии на частоту СС осложнений.

В то же время сартаны обладают такими важными преимуществами, как стабильное и устойчивое антигипертензивное действие в течение суток и лучшая переносимость, которая обуславливает более высокую приверженность к длительной антигипертензивной терапии.

Так, C. Bourgault и соавт. (2005) показали, что приверженность к длительному лечению на фоне БРА — наилучшая по сравнению с ИАПФ, БКК, диуретиками и β -адреноблокаторами (рис. 1). Сартаны гораздо реже по сравнению с ИАПФ вызывают кашель (3,2 против 9,9%) и необходимость отмены (3,7 против 8%) (D.V. Matchar et al., 2008).

Большое внимание сегодня уделяется новым представителям группы БРА, которые демонстрируют особенно яркие результаты в снижении и удержании постоянного уровня АД даже в ситуациях, когда предыдущая терапия другими препаратами оказывалась недостаточно эффективной. Одним из новых препаратов этого ряда является азилсартан медоксомил (Эдарби), эффекты которого изучены в нескольких клинических рандомизированных исследованиях (в том числе в прямых сравнительных) с общей численностью пациентов около 6 тыс.

В исследовании J. Vonner (2013) азилсартан продемонстрировал преимущества в снижении АД по сравнению с ИАПФ рамиприлом (рис. 2). В этом исследовании частота ответа на терапию азилсартаном в средней и высокой дозах (40 и 80 мг/сут) составила порядка 54%, тогда как рамиприл в максимальной дозе 10 мг/сут обеспечил необходимый эффект только в 34% случаев. Критериями ответа на лечение служили: снижение САД до уровня < 140 мм рт. ст. или снижение на ≥ 20 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем; снижение ДАД до уровня < 90 мм рт. ст. или снижение на ≥ 10 мм рт. ст.

В исследовании D. Sica и соавт. (2011) с использованием СМАД антигипертензивный эффект азилсартана, применяемого в дозах 40 и 80 мг/сут, превзошел таковой валсартана, назначавшегося в максимальной дозе — 320 мг/сут. В конце периода наблюдения (через 24 нед) количество пациентов, ответивших на терапию, в группе азилсартана составило 56 и 59% (для доз 40 и 80 мг соответственно), тогда как в группе валсартана этот показатель не превысил 47%.

Эффекты азилсартана изучали также в специально спланированном исследовании с участием больных с non-dipper АГ (H. Rakugi et al., 2013). В этом исследовании азилсартан по сравнению с кандесартаном способствовал более выраженному снижению ночного АД у non-dipper пациентов.

Интересны результаты, полученные при сравнении азилсартана и другого нового БРА — олмесартана, который в более ранних клинических исследованиях продемонстрировал наличие выраженного и длительного

антигипертензивного эффекта. В исследовании Bakris и соавт. (2013) применение азилсартана в дозе 80 мг/сут приводило к более выраженному снижению АД через 6 нед терапии по сравнению с олмесартаном в дозе 40 мг/сут.

Перспективной выглядит и возможность применения азилсартана в лечении АГ у пациентов с СД 2 типа, у которых, как известно, особенно часто наблюдаются трудности в достижении целевых цифр АД. В исследовании, проведенном W. White (2012), установлено, что у больных с предиабетом и СД 2 типа антигипертензивный эффект азилсартана превосходит таковой олмесартана, тогда как у больных с нормогликемией снижение АД в группах азилсартана и олмесартана оказалось сопоставимым.



«Что мы знаем об этом БРА?» — так назывался доклад доктора медицинских наук, профессора Юрия Степановича Рудыка (ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»), который рассказал об особенностях молекулы азилсартана медоксомила.

— Азилсартан медоксомил является пролекарством, которое активируется в организме в активный препарат — азилсартан — путем гидролиза. Азилсартан обладает высокой биодоступностью (60%), липофильностью и имеет двойной путь выведения — почти в равной степени выводится через печень и почки. Фармакокинетика азилсартана не изменяется в зависимости от возраста и пола, а риск лекарственных и пищевых взаимодействий достаточно низкий. Благодаря фармакодинамическим особенностям азилсартан обеспечивает плавный антигипертензивный эффект и нормализацию вариабельности АД, что крайне важно для многих пациентов, особенно пожилых. Постепенный (2-4 нед) выход на плато — достижение и удержание максимального снижения АД — при приеме азилсартана не сопровождается эпизодами гипотензии, резких подъемов АД и другими неблагоприятными эффектами, которые уже на первом этапе лечения могут обуславливать самостоятельное прекращение терапии пациентами.

Необычная химическая структура азилсартана обеспечивает наиболее стойкую связь с рецепторами ангиотензина II типа (AT_1 -рецепторами) и наиболее медленную диссоциацию комплекса блокатор/ AT_1 -рецептор (M. Ojima et al., 2011), что и определяет в значительной степени выраженность его антигипертензивного эффекта.

Азилсартан обладает разнообразными плеiotропными эффектами, оказывая благоприятное воздействие на эндотелий сосудов, факторы гемостаза, метаболические показатели.

В исследованиях по изучению профиля безопасности азилсартана участвовали более 4800 больных. Из них 1704 пациента проходили лечение в течение как минимум 6 мес, 588 — не менее 1 года. Во всех исследованиях лечение азилсартаном хорошо переносилось, побочные эффекты наблюдались крайне редко и протекали в легкой форме, не были дозозависимыми. Общая частота побочных эффектов азилсартана и частота отмены терапии, связанной с их развитием, были сопоставимы с таковыми плацебо.

В качестве примера антигипертензивной эффективности азилсартана профессор Ю.С. Рудык представил свой клинический опыт применения Эдарби в дозе 40 мг у пациента, которому впервые был установлен диагноз АГ.

Таким образом, для обеспечения эффективного и безопасного контроля АД в популяции больных АГ украинским врачам следует более широко использовать возможности, связанные с применением сартанов. Представление о сартанах как об альтернативе ИАПФ сегодня устарело, и их лидерство по частоте назначений в ряде стран означает сознательный выбор в пользу более эффективных и безопасных препаратов для лечения АГ.

В настоящее время в арсенале кардиологов и терапевтов появился эффективный сартан — Эдарби, доказавший свою эффективность в достижении контроля АД у разных категорий пациентов с АГ. Это дает основание утверждать, что контроль АД с использованием Эдарби позволит снизить риск СС осложнений у большинства больных АГ в Украине.

Подготовила Наталья Очеретяная

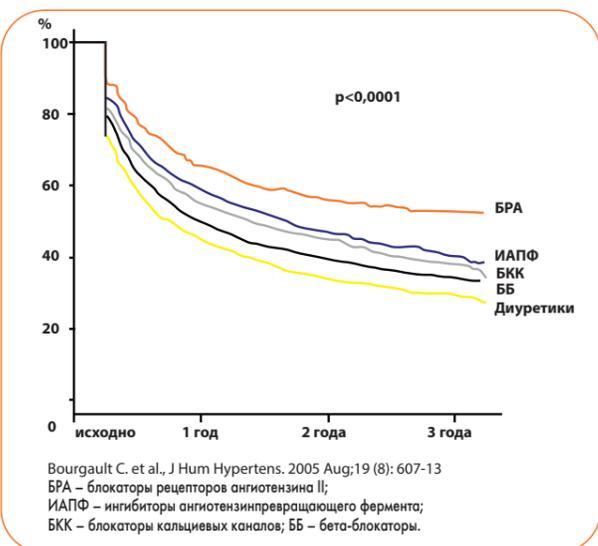


Рис. 1. БРА обеспечивают лучшую приверженность к терапии по сравнению с другими классами антигипертензивной терапии

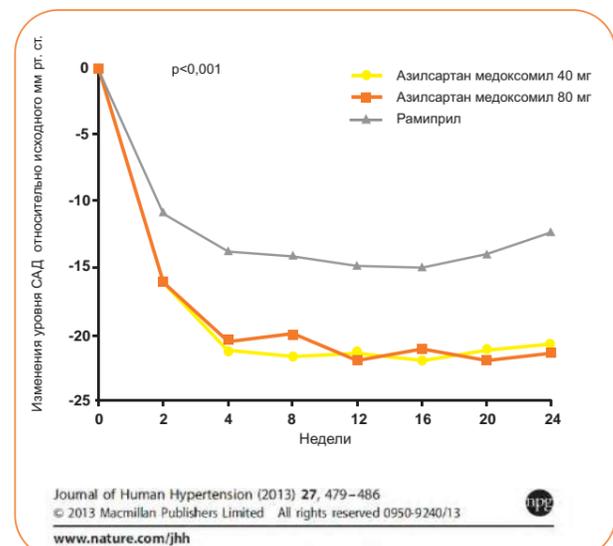


Рис. 2. Изменение офисного САД в динамике лечения азилсартаном (40 мг и 80 мг) и рамиприлом