Коморбідний пацієнт у кардіології: відповіді на актуальні запитання

Пацієнти кардіологічного профілю із коморбідною патологією – одні з найскладніших серед усіх категорій хворих, особливо якщо брати до уваги, що саме їх типово веде лікар-кардіолог. Тож і сьогодні не втрачають актуальності слова Гіппократа, який стверджував, що ми маємо лікувати саме хворого, а не хворобу. На жаль, далеко не всі фахівці та не завжди оцінюють значимість супутньої патології, яка може суттєво впливати на прогноз основного захворювання. Про актуальні проблеми коморбідності в кардіології розповіла завідувачка кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, д. мед. н., професор Віра Йосипівна Целуйко.

В.Й. Целуйко

Які фактори потрібно враховувати при лікуванні коморбідних пацієнтів?

Головне завдання полягає в тому, щоб хворий жив якомога довше, тому мета лікування – поліпшити прогноз. Отже, в ідеалі потрібно враховувати всі чинники, що впливають на перебіг захворювання, а не тільки фактори ризику.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), факторами, що впливають на загальну смертність, є: високий артеріальний тиск (АТ), гіперхолестеринемія, надмірна вага й ожиріння, гіперглікемія, низьке споживання фруктів та овочів, незначна фізична активність, недостатнє поширення контрацепції та навіть статеві контакти з неповнолітніми. Також суттєве значення мають вживання тютюну, алкоголю, наркотичних речовин, присутність у домі диму, що утворився внаслідок згорання твердого палива, забруднене атмосферне повітря, глобальні кліматичні зміни, професійні ризики, пов'язані з травмами, забрудненим повітрям, канцерогенезом, шумом та порушенням ергономіки, а також недотримання правил безпеки при виконанні ін'єкцій у сфері охорони здоров'я (ВООЗ, 2009). На жаль, далеко не на всі чинники з цього переліку ми можемо вплинути.

Своєю чергою серед причин, що впливають на ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), головними факторами є стать, вік, гіперхолестеринемія, зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), підвищений артеріальний тиск (АТ), цукровий діабет (ЦД) та куріння (Arnett et al., 2019). Додатковими чинниками є обтяжений сімейний анамнез – близькі родичі з передчасним розвитком ССЗ, первинна гіперхолестеринемія, метаболічний синдром, хронічна хвороба нирок (ХХН), хронічні запальні стани (псоріаз, ВІЧ тощо), передчасна менопауза, підвищений С-реактивний протеїн, ліпопротеїн (а), аполіпопротеїн В тощо (Arnett et al., 2019).

Які з наведених факторів найбільше впливають на прогноз?

Найсуттєвіший ефект на виживання пацієнтів чинить саме рівень АТ. Даний показник є одним з основних факторів, асоційованих із загальною смертністю: значення систолічного (САТ) 140-159 мм рт. ст. та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) 90-99 мм рт. ст. зумовлюють кращий прогноз, тоді як САТ на рівні 160-179 та >180 мм рт. ст., а також ДАТ >100 мм рт. ст. – гірший. При цьому чим більше значення САТ та ДАТ перевищують цільові рівні (<140 та <90 мм рт. ст. відповідно), тим вищим стає відносний ризик серцево-судинної (СС) смертності (Alli et al., 1999).

Наступним фактором, що відчутно впливає на виживання пацієнтів, є наявність супутньої патології, пов'язаної з СС-летальністю. Зокрема, поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) та ЦД 2-го типу збільшує вірогідність СС-ускладнень вдвічі порівняно з розвитком у хворого лише ЦД (Chen et al., 2011).

Окрім того, варто зауважити, що фахівці часто недооцінюють стан нирок, але наявність хвороби нирок навіть гірше, ніж ЦД впливає на виживання пацієнтів. У дослідженні осіб із ХХН (n=1120 295), які не перебували на гемодіалізі або після трансплантації нирок, було доведено залежність між швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) та ризиком загальної, СС-смерті та частоти госпіталізацій (Go et al., 2004).

Таким чином, можна стверджувати, що коморбідні стани певною мірою визначають, як довго житиме хворий.

Відповідно до іронічних законів інженера-авіавипробувальника Едварда Мерфі, якщо якась неприємність може трапитися – вона трапиться обов'язково, причому з усіх можливих станеться саме та, збиток від якої найбільший, а будь-яке рішення плодить нові проблеми. До того ж, якщо чотири причини можливих неприємностей усунути заздалегідь, то завжди знайдеться п'ята.

Ці закони можна перефразувати й відносно медицини: дуже багато пацієнтів мають супутню патологію, наявність якої лікарі не завжди адекватно оцінюють попри істотний вплив на прогноз. Якщо врахувати дві коморбідності, обов'язково знайдеться третя, недооцінена. А буває так, що супутні захворювання ретельно проаналізовано та знайдено оптимальний препарат з огляду на всі коморбідні стани, проте виявляється, що у пацієнта протипоказання або непереносимість.

Наскільки поширена коморбідна патологія серед пацієнтів кардіологічного профілю?

Наприклад, у Європі частота поширеності поєднання АГ та ЦД становить 24% (Garcia-Puig et al., 2006), тоді як в Україні – 11-24% (Bukach, 2013). Супутні АГ та ХХН зафіксовано у 32% європейських та 13-19% українських пацієнтів (Aleman-Vega et al., 2017; Bukach, 2013), до того ж 19% європейців мають одночасний перебіг АГ, ХХН та ЦД (Palmer et al., 2007). Фібриляція передсердь (ФП) серед хворих на АГ віком >55 років складає 12%.

Своєю чергою найпоширенішими коморбідними станами у пацієнтів із ФП є АГ, ішемічна хвороба серця (ІХС), гіперліпідемія, серцева недостатність (СН), анемія, артрити, ЦД, ХХН, хронічне обструктивне захворювання легень, катаракта. На підставі результатів 104 когортних досліджень (n=9 686 513, серед них 587 867 пацієнтів із ФП) встановлено залежність між ФП, причинами смертності та ССЗ. Зокрема, відносний ризик захворювання периферичних артерій становить 1,31, загальної летальності – 1,46, ІХС – 1,61, ХХН – 1, 64, раптової смерті – 1,88, великих СС-подій – 1,96, геморагічного інсульту – 2,0, СС-смертності – 2,03, ішемічного інсульту – 2,33, СН – 4,99 (Odutayo et al., 2016).

Насправді, реальних клінічних випадків дуже багато. Як приклад: хвора, 62 роки, має АГ 2-го ст. (гіпертрофія лівого шлуночка), СС-ризик високий. Пароксизмальна форма ФП. Бал за шкалою CHADS-VAS – 2, дисліпопротеїнемія, СН – 1-го ст., зі збереженою фракцією викиду, функціональний клас (ФК) I, ХХН 3А, ЦД 2-го типу.

Що має визначати стратегію лікування пацієнта з АГ, ЦД, ХХН, ФП та дисліпідемією?

Вочевидь, слід враховувати усі сучасні рекомендації з лікування АГ, ЦД, ХХН, ФП та дисліпідемії. Зокрема, відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства артеріальної гіпертензії (ESC/ESH, 2018), стратегія терапії осіб з АГ та ХХН полягає в досягненні цільового рівня САТ 130-139 мм рт. ст. та ДАТ 70-79 мм рт. ст. Лікування слід розпочинати з комбінованого лікування інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА II) + антагоністом кальцію (АК) або діуретиком. Наступним кроком є потрійна терапія іАПФ або БРА II + АК + діуретик, із подальшим додаванням спіронолактону за потреби (Williams et al., 2018).

Згідно з рекомендаціями щодо лікування ЦД та ССЗ ESC та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), комбіноване зниження глікованого гемоглобіну (HbA_{1C}), САТ та ліпідів забезпечує зменшення СС-ризику на 75%. У хворих на ЦД віком від 65 років часто зустрічається ФП, яка своєю чергою погіршує прогноз. Все це зумовлює необхідність призначення антикоагулянтів (Cosentino et al., 2019). Крім того, як було зазначено вище, у пацієнтки із ЦД, ФП та ХХН зниження ШКФ погіршує прогноз, тож відповідно до актуальних рекомендацій необхідно призначати іАПФ або БРА II за наявності альбумінурії (Williams et al., 2018). Слід також брати до уваги наявність у хворої ФП, що зумовлює необхідність призначення іАПФ або сартанів.

Таким чином, у розглянутому клінічному випадку потрібно використовувати блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – іАПФ або БРА II (лікування АГ, ХХН), статинів (дисліпопротеїнемія), а також прямих оральних антикоагулянтів (ПрОАК) (ФП).

Якого класу препарат доцільніше обрати у наведеному клінічному випадку: іАПФ чи БРА II?

Відповідно до рекомендацій канадського експертного комітету із ХХН та ЦД, блокада РААС шляхом застосування іАПФ або БРА II може зменшити вірогідність розвитку ХХН та ЦД незалежно від їхнього впливу на АТ. При ЦД 1-го типу іАПФ знижують ризик альбумінурії та запобігають прогресуванню нефропатії, БРА – рівень альбумінурії. При ЦД 2-го типу іАПФ та БРА знижують рівень альбумінурії та запобігають прогресуванню захворювання нирок. Окрім того, БРА затримують час до діалізу в пацієнтів із нирковою дисфункцією на вихідній стадії (McFarlane et al., 2018).

Відповідно до рекомендацій нефрологів, сартани подовжують час до діалізу, тобто гальмують прогресування ниркової недостатності. Також оновлені європейські настанови з лікування хворих на ФП та АГ наголошують на необхідності застосування сартанів (January et al., 2019).

Тобто з огляду на всі зазначені рекомендації, оптимальним препаратом для лікування АГ у представленому клінічному випадку є БРА II. Пацієнтці призначено азилсартан/хлорталідон по 40/25 мг та аторвастатин у дозі 20 мг. Додатково хвора має отримувати антикоагулянт.

Чим зумовлений вибір саме комбінації азилсартану та хлорталідону?

Оскільки при зазначеній коморбідності хворі зазвичай мають тяжку АГ, до того ж 60% серед осіб із резистентною АГ становлять пацієнти із ХХН, треба обрати найпотужніший сартан, що знизить ризик пароксизму або персистуючої форми ФП.

Результати рандомізованих клінічних випробувань свідчать, що азилсартан має найвиразніший гіпотензивний ефект порівняно з іншими сартанами (валсартан, олмесартан, кандесартан). Переваги препарату зберігаються й щодо впливу на функцію нирок, навіть в осіб із тяжкою ХХН (Angeloni, 2016). Ще одним підтвердженням переваг азилсартану стало багатоцентрове проспективне дослідження за участю 265 пацієнтів, де було показано, що препарат у дозах 20 та 40 мг/добу покращував добові варіації АТ. Також за даними Okamura et al. (2018), азилсартан має найбільший антигіпертензивний вплив (порівняно з іншими БРА) та нефропротекторний ефект.

Щодо хлорталідону, його призначення у даному випадку має очевидні переваги. Це єдиний діуретик, який не має обмежень відносно приймання при ХХН. І навіть більше – його дія на АТ не залежить від функції нирок. Частота побічних ефектів хлортолідону в пацієнтів із нормальною функцією нирок та при ХХН є однаковою, а вплив на рівень калію подібний до плацебо.

Які переваги має фіксована комбінація азилсартану/хлорталідону?

Сучасні керівництва, зокрема, рекомендації ESC/ESH із лікування АГ наголошують на тому, що перевагу слід надавати фіксованим комбінаціям препаратів (в одній таблетці) (Williams et al., 2018). Це позитивно відбивається на ефективності препарату та його переносимості, а також підвищує прихильність пацієнтів до терапії.

Ефективність та переносимість фіксованої комбінації азилсартану медоксомілу та хлорталідону (ЕдарбіКлор®) було оцінено у відкритому довготривалому дослідженні пацієнтів з АГ та ХХН 3-ї ст. Антигіпертензивний ефект та безпеку азилсартану медоксомілу / хлорталідону (АЗЛ-М/ХЛО) порівнювали із такими олмесартану/гідрохлоротіазиду (ОЛМ/ГХТЗ). Початкова терапія полягала у призначенні 20/12,5 мг АЗЛ-М/ХЛО (n=77) або 20/12,5 мг ОЛМ/ГХТЗ (n=76), із титруванням – АЗЛ-М/ХЛО до 40/25 мг, ОЛМ/ГХТЗ до 40/25 мг (у США) або 20/25 мг (у Європі), з іншими агентами, що додавали протягом 4-52 тижнів.

Первинною кінцевою точкою була частка учасників із ≥1 несприятливою подією на 52-му тижні. Базові показники в обох групах виявилися схожими. Небажані реакції не відрізнялися між групами (88,3% при АЗЛ-М/ХЛО та 76,3% при ОЛМ/ ГХТЗ відповідно; p = 0,058).

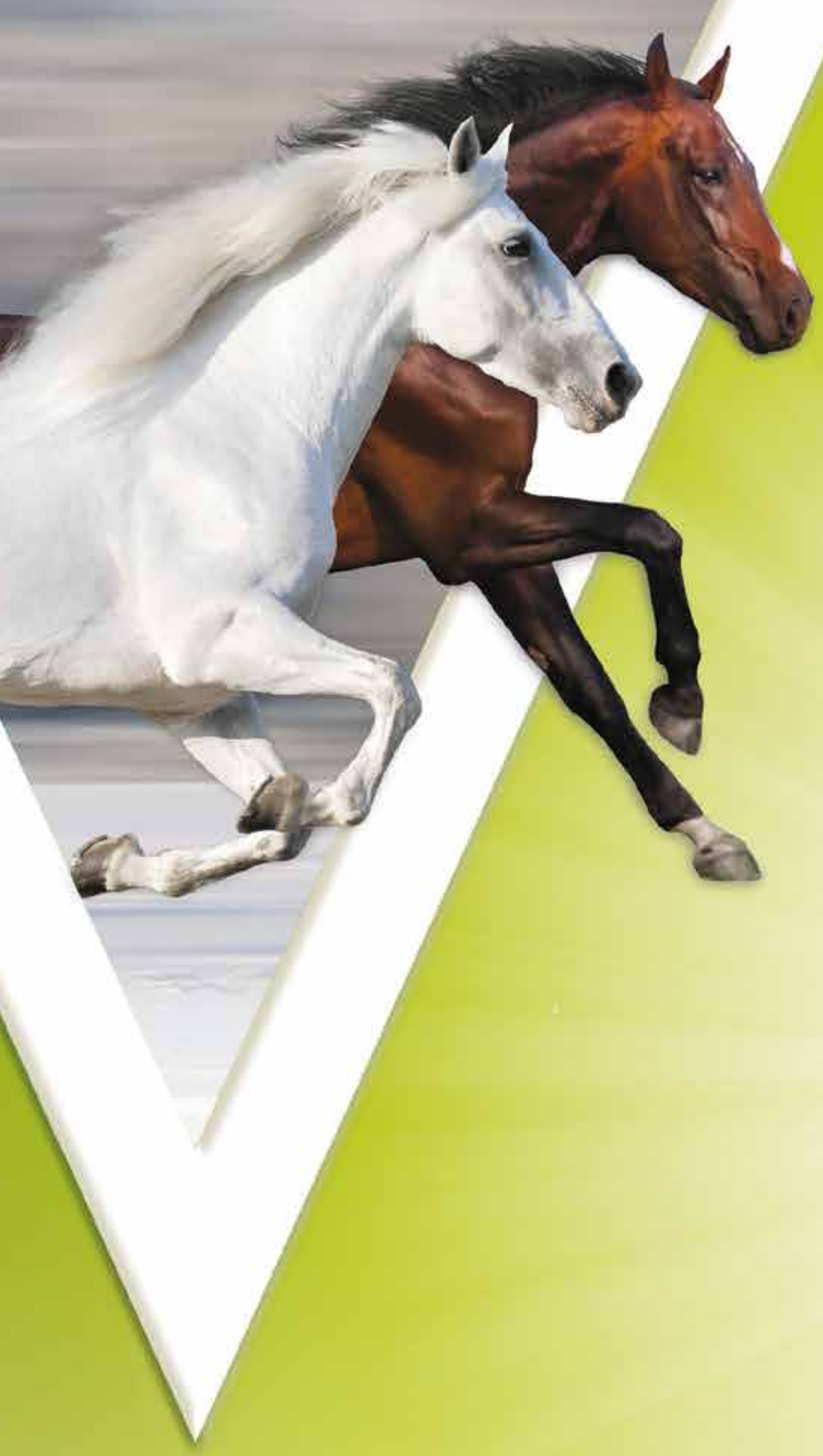
Слід зазначити, що використання комбінації АЗЛ-М/ХЛО продемонструвало більше зниження САТ після початкового дозування. Значна частка пацієнтів, що отримувала високу дозу ОЛМ/ГХТЗ (48,7%) порівняно з такими на АЗЛ-М/ХЛО (29,9%), була вимушена приймати додаткові антигіпертензивні препарати (26,3 проти 16,9%). АЗЛ-М/ХЛО та ОЛМ/ГХТЗ показали подібну переносимість.

Таким чином, фіксована комбінація азилсартану та хлорталідону (ЕдарбіКлор®) у пацієнтів з АГ та ХХН продемонструвала суттєвіше зниження АТ на початку лікування, а також потребувала меншої титрації дози до максимальної. Також за умови приймання сартану з діуретиком в осіб із ХХН виразна антигіпертензивна ефективність не супроводжувалася зміною рівня креатиніну в динаміці (Bakris et al., 2018). Отже, у контексті наведеного клінічного випадку ЕдарбіКлор® можна розглядати як оптимальний препарат.

Гіппократ стверджував: «Як існують різноманітні хвороби, так існує велика кількість способів їхнього лікування». На мою думку, сьогодні також варто пам'ятати, що всі пацієнти різні, отже, терапія коморбідного хворого потребує особливої уваги та ґрунтовних знань.

Підготувала ***Олександра Демецька***

UA/AZI/1119/0018



ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ

для снижения
и контроля АД
в течение
суток[1]

АЗИЛСАРТАН

превосходит
другие сартаны
в антигипертензивном
эффекте[2,3]

ХЛОРТАЛИДОН

доказанно
улучшает прогноз
у пациентов
с АГ[4]

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 12,5 мг; 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 трубочке 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 трубочке и/или увеличение скорости потока вызывает повышение секреции и выведение K^+ и H^+. Диуретическое действие хлорталидона приводит к снижению объема экстрацелюлярной жидкости, объема плазмы, сердечного выброса, общего обменного натрия, скорости клубочковой фильтрации и почечного плазмотока. 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 медоксомил.* 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.

UA/AZI/0319/0005

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