

Лікування пацієнта з артеріальною гіпертензією: сучасні рекомендації та можливості реальної клінічної практики

Артеріальна гіпертензія (АГ) – це найпоширеніше захворювання серцево-судинної системи, яке є вагомим фактором високого ризику та летальних наслідків, що пов'язані з кардіоваскулярними ускладненнями. Зазвичай АГ поєднується з іншими коморбідними станами, що в більшості випадків потребує стартової комбінованої антигіпертензивної терапії. Цій тематиці було приділено велику увагу на науково-практичній конференції «Особливості надання медичної допомоги хворим на серцево-судинні захворювання в сучасних умовах», яка відбулася 13-14 лютого 2020 року в Києві. Про основні сучасні підходи до лікування АГ розповіла завідувачка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», д. мед. н., професор Тетяна Володимирівна Колесник.

Незважаючи на колосальні можливості та різноманітність сучасних гіпотензивних препаратів, ефективного контролю артеріального тиску (АТ), згідно з офіційними статистичними даними, вдається досягти лише у третини пацієнтів. Як свідчать Chow et al. (2013), в загальносвітовому масштабі цей показник становить 32,5% випадків, а в нашій країні – лише 14% випадків.

Спікер зауважила, що зниження АТ на 20 мм рт. ст. супроводжується зменшенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) майже на 40%. Зокрема, за даними рандомізованих клінічних досліджень, при вихідному рівні АТ 130-139 мм рт. ст. зниження систолічного АТ (САТ) на 10 мм рт. ст. асоційоване з меншою імовірністю появи ішемічної хвороби серця (ІХС) на 12%, гострих порушень мозкового кровообігу – на 27%, серцевої недостатності (СН) – на 25% та смерті від будь-яких причин – на 10-15% (Ettehad et al., 2016).

Згідно з європейськими рекомендаціями щодо лікування АГ Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018), цільове значення АТ (діапазон, за якого виникає мінімальна кількість серцево-судинних катастроф) для всіх пацієнтів при офісному вимірюванні АТ має бути <140/90 мм рт. ст. За умови хорошої переносимості гіпотензивних препаратів доцільним є зниження АТ до 130/80 мм рт. ст. і менше. Крім того, окремо виділяють показники цільових діапазонів САТ для певних категорій хворих. Так, пацієнтам із цукровим діабетом та ІХС рекомендоване цільове значення <САТ 130 мм рт. ст., а пацієнтам із хронічною хворобою нирок – від 130 до 140 мм рт. ст.

Т.В. Колесник зазначила, що АТ як основний гемодинамічний параметр має декілька сучасних критеріїв для ефективного контролю антигіпертензивної терапії. По-перше, це клінічне вимірювання АТ та домашній самомоніторинг (ведення пацієнтами щоденників контролю АТ). По-друге, важливими характеристиками АТ є його добовий моніторинг, варіабельність показників та центральний АТ. Слід відмітити, що в міжнародних настановах (Канада, Велика Британія) добове моніторування АТ – обов'язковий елемент діагностичного процесу на будь-якому етапі звернення хворого з підвищеними показниками. Проте у вітчизняних рекомендаціях воно вказується як додатковий метод обстеження при АГ.

Чому ж добове моніторування АТ на сьогодні відіграє важливу роль у діагностиці АГ? Ще 2005 р. Dolan et al. показали, що саме нічний рівень АТ визначає ризик 5-річної смерті хворого на АГ (рис. 1). Тому за будь-якої можливості необхідно оцінити у хворого на АГ усі наявні параметри АТ, щоб мінімізувати вірогідність летальних наслідків, пов'язаних із ССЗ. Особливо це стосується молодих пацієнтів із вперше виявленою АГ.

Щодо прогностичного значення центрального (аортального) АТ, то воно ще вивчається.

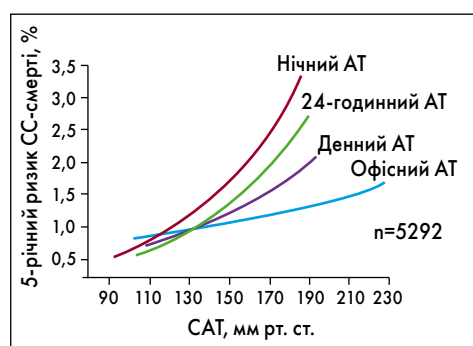


Рис. 1. Нічний рівень АТ як точний предиктор СС-смерті у хворих на АГ

Адаптовано за Dolan, 2005

Разом із цим відомо, що чим вищий рівень тиску в аорті, тим гірший прогноз у хворого. Так, при підйомі центрального АТ на 10 мм рт. ст. кардіоваскулярний ризик збільшується на 22%, брахіального АТ на 10 мм рт. ст. – на 11% (Roman et al., 2009).

Також доповідачка наголосила, що сьогодні центральний пульсовий тиск розглядається як предиктор розвитку фібриляції передсердь (ФП) і раннього ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ). Наслідками підвищення центрального АТ є зміна післянавантаження на ЛШ і порушення коронарного кровообігу, що призводить до гіпертрофії ЛШ та збільшення потреби міокарда в кисні (Кобалава та ін., 2009).

У здорових людей у нормі рівень САТ від центру до периферії підвищується, тому тиск в аорті зазвичай нижчий, ніж у брахіальній артерії на 10-30 мм рт. ст. Ця різниця АТ залежить від віку. Що молодший пацієнт, тим більша різниця АТ в аорті та брахіальній артерії. Це пов'язано з вищою еластичністю судин.

Слід підкреслити, до структури судинної стінки входять білки (колаген та еластин), які разом із гладкою м'язовими клітинами та їхнім тонусом визначають ригідність судин. Аорту та її великі гілки відносять до судин еластичного типу, оскільки в їхніх стінках здебільшого міститься еластин. У стінках периферичних артерій – більша кількість колагену та м'язових волокон, що підвищує жорсткість судин та їхній опір при розтягуванні. Слід зазначити, що збільшення жорсткості (зниження еластичності) аорти відбувається при атеросклерозі, АГ та цукровому діабеті (Cameron et al., 2013). Крім того, в одному із клінічних досліджень було показано, що зростання артеріальної жорсткості асоційоване з розвитком пароксизмальної форми ФП (Kizilirmak et al., 2015).

Класичним показником ригідності артеріальної стінки вважається швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) в аорті (Hofman et al., 2006). Це швидкість, з якою пульсові коливання кровотоку, тиску й об'єму поширюються сегментами судинного русла. Кожній віковій категорії відповідає своя ШППХ, яка не має перевищувати 10 м/с як у здорових, так і хворих осіб. Відомо, що чим вища ШППХ, тим менша тривалість життя. Остання пов'язана не тільки з кількістю серцево-судинних катастроф, але й загальною смертністю (Loureant et al., 2001). Так, в одному з досліджень було показано, що збільшення аортальної ШППХ на 1 м/с корелює з підвищенням ризику подій і смерті, які асоційовані з ССЗ, та загальною летальністю на 15% (Vlachopoulos et al., 2010).

Професор підкреслила, що сучасні підходи до лікування АГ були узагальнені в європейських настановах 2018 р. (Williams et al., 2018). Основна концепція полягає в ефективному контролі АТ за постійного приймання антигіпертензивних препаратів та одночасного забезпечення адекватного компенсації пацієнта. З цієї метою рекомендовано стартову комбіновану гіпотензивну терапію за можливості в одній таблетці. При цьому препарати вибору – блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, як-то інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) чи блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), в поєднанні з блокаторами кальцієвих каналів (БМКК) і/або тiazидоподібними діуретиками.

Безумовно, саме комбінована антигіпертензивна терапія, зокрема у вигляді фіксованої комбінації, сприяє більш швидкому та стійкому досягненню цільового АТ, ефективному забезпеченню органопротекторної дії та суттєвому зниженню вірогідності розвитку

серцево-судинних подій, що особливо важливо у хворих групи високого і дуже високого ризику. При цьому майже 25% осіб з АГ потребують призначення потрібного антигіпертензивного лікування (Bakris et al., 2010). Зокрема, до даної когорти входять пацієнти з цукровим діабетом, метаболічним синдромом, хронічною хворобою нирок, в яких досягнення цільового АТ забезпечується за рахунок одночасного впливу на різні патогенетичні ланки розвитку АГ. Із цією метою використовують декілька гіпотензивних препаратів із різними механізмами дії.

Також застосування двох і більше антигіпертензивних засобів показане при рефрактерній АГ та неефективності подвійних схем такої терапії (Mancia et al., 2013). Фіксована комбінація БРА з діуретиком гідрохлортиазидом є одним із дієвих варіантів лікування, що дозволяє контролювати резистентну й тяжку АГ (Mancia, 2007). Антигіпертензивний ефект гідрохлортиазиду пов'язаний із пригніченням Na^+/Cl^- -реабсорбції в дистальних канальцях петлі Генле, що приводить до зниження осмотичного тиску, реабсорбції води та надалі – зменшення об'єму плазми крові.

Згідно з даними метааналізу, як іАПФ, так і БРА однаково знижують АТ та мають аналогічний вплив на зменшення кардіоваскулярного ризику (Connor et al., 2015). Серед багатьох представників класу сартанів особливої уваги заслуговує валсартан, який довів свою ефективність при АГ, ІХС, хронічній СН у більш як 150 клінічних дослідженнях (NAVIGATOR, VALISH, EVALUATE тощо), в яких взяли участь понад 100 тис. пацієнтів. Так, нефропротективні ефекти валсартану за рахунок зменшення ступеня мікроальбумінурії були підтверджені у випробуваннях MARVAL, ABCD-2V, SMART і DROP. Також доведено, що валсартан – метаболічно нейтральний, тобто не впливає на рівень холестерину, тригліцеридів, глюкози та сечової кислоти у крові (Goa et al., 1997).

На думку лекторки, не менш важливим у схемі сучасної комбінованої АГ є такий представник БМКК, як амлодіпін. Це один із найкраще вивчених препаратів із класу дігідропіридино-вих БМКК, який довів свою здатність знижувати серцево-судинний ризик більше ніж у 500 клінічних випробуваннях. Так, за результатами великомасштабного проспективного рандомізованого контрольованого дослідження ALLHAT амлодіпін значно знижував ризик загальної смертності, розвитку ІХС та її ускладнень (Bavry et al., 2002). На вітчизняному фармацевтичному ринку представлено комбінований гіпотензивний препарат із доведеною клінічною ефективністю – **Тіара Тріо** фармацевтичної компанії «Дарниця». До його складу входять валсартан (160 мг), амлодіпін (5 або 10 мг) та гідрохлортиазид (12,5 мг).

Вітчизняними вченими було проведено рандомізоване перехресне клінічне випробування «Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу фіксованої комбінації амлодіпину, гідрохлортиазиду і валсартану (**Тіара Тріо**) референтному лікарському засобу Exforge НСТ®» (Кравчук та співавт., 2019). Основною метою роботи стала оцінка ефективності антигіпертензивної терапії відповідно до її сучасних критеріїв у пацієнтів із високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Так, оптимальний гіпотензивний препарат має відповідати наступним характеристикам:

- забезпечувати тривалий (≥ 24 год) та стабільний ефект;
- мати коефіцієнт Т/Р $>50\%$ (співвідношення залишкового гіпотензивного ефекту до максимального);
- сприяти регресу патологічних змін в органах-мішенях.



Т.В. Колесник

У дослідженні взяли участь 90 пацієнтів (55 чоловіків та 35 жінок) віком 56 років і старше, які страждали на АГ II стадії, 2-3-го ступеня протягом щонайменше 10 років. Половина з них (основна група) отримувала препарат **Тіара Тріо**, інші (контрольна група) – оригінальний засіб Ко-Ексфорж (Novartis Pharma, Швейцарія). Обидва медикаменти призначали по 1 таблетці один раз на добу незалежно від приймання їжі впродовж 28 днів.

Середній рівень САТ до початку терапії становив 169 мм рт. ст., а ДАТ – 103 мм рт. ст. Оцінку АТ проводили один раз на тиждень. Варто зауважити, що вже через тиждень було досягнуто цільового рівня АТ, при цьому до кінця другого тижня показник вдалося знизити до <130/80 мм рт. ст.

Внаслідок проведеного лікування рівень офісного САТ на тлі приймання препарату **Тіара Тріо** знизився в середньому на 40,49 мм рт. ст., а діастолічного АТ (ДАТ) – на 23,27 мм рт. ст. У контрольній групі відмічалося наступне зниження показників: САТ – на 37,89 мм рт. ст., а ДАТ – на 19,94 мм рт. ст. Тобто зниження АТ було статистично значущим в обох групах. На додачу, дослідники оцінювали дію препаратів згідно з даними добового моніторингу АТ. Так, в основній групі вдень САТ у середньому знижувався на 31,56 мм рт. ст., а вночі – на 26,42 мм рт. ст., ДАТ – на 19,5 та 15,15 мм рт. ст. відповідно.

Т.В. Колесник зазначила, що у пацієнтів на тлі лікування в обох групах практично на однаковому рівні відбулося зниження центрального АТ та вирівнювання цифр АТ в аорті й на плечовій артерії (рис. 2). При цьому до початку терапії у всіх хворих величина центрального АТ була вищою за АТ на брахіальних артеріях. Ще одним важливим прогностичним маркером щодо ефективності проведеного лікування було зменшення ШППХ в аорті з 11,34 до 10,48 м/с вже через місяць від початку терапії.

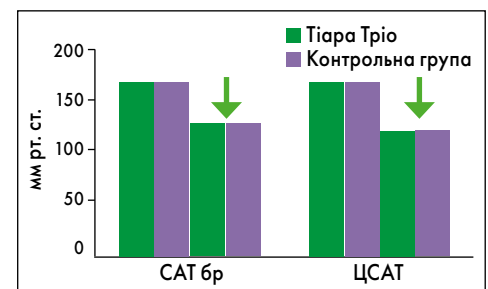


Рис. 2. Зміна брахіального та центрального САТ на тлі терапії

Таким чином, препарат **Тіара Тріо** підтвердив свою терапевтичну еквівалентність оригінальному засобу при лікуванні хворих на АГ груп високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику. Безумовно, застосування фіксованих комбінацій під час антигіпертензивного лікування дозволяє досягти швидкого та стабільного клінічного ефекту, чим попереджає ризик виникнення ускладнень ССЗ, а також підвищує прихильність пацієнтів до призначеної терапії.

Підготувала Людмила Оніщук

ОБЕРІТЬ ТІАРУ

ДАРНИЦЯ



Тіара Дуо
160 мг/12,5 мг

Валсартан
Гідрохлортіазид

Тіара Дуо
80 мг/12,5 мг

Валсартан
Гідрохлортіазид

28 таблеток,
вкриті плівковою оболонкою

ДАРНИЦЯ



Тіара Тріо®
10 мг/12,5 мг/160 мг

Три антигіпертензивних засоби
Амлодипін

Тіара Тріо®
5 мг/12,5 мг/160 мг

Три антигіпертензивних засоби
Амлодипін
Гідрохлортіазид
Валсартан

28 таблеток,
вкриті плівковою оболонкою

ДАРНИЦЯ

Тіара Дуо

Подвійна фіксована комбінація
з доведеною біоеквівалентністю
для старту терапії пацієнтів з АГ*^{1,2}

Тіара Дуо у дозуванні⁵:

- ♥ 160 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 80 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 160 мг валсартану/25 мг гідрохлортіазиду

Тіара Тріо®

Потрійна фіксована комбінація
для пацієнтів з АГ у разі
неефективності подвійної
антигіпертензивної терапії^{3,4}

Тіара Тріо® у дозуванні⁵:

- ♥ 5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/
160 мг валсартану
- ♥ 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/
160 мг валсартану

Тіара Тріо® Р.П. № UA/15069/01/01, UA/15070/01/01

Склад: 1 таблетка по 5 мг/12,5 мг/160 мг містить:

діючі речовини: амлодипіну бесилату в перерахуванні на амлодипін 5 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, валсартану 160 мг; 1 таблетка по 10 мг/12,5 мг/160 мг містить: діючі речовини: амлодипіну бесилату в перерахуванні на амлодипін 10 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, валсартану 160 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ C09D X01. Показання. Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду, які застосовують у вигляді трьох окремих препаратів або у вигляді двох препаратів, один з яких є комбінованим. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини, протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти, порушення функцій печінки, тяжкі порушення функцій нирок та інші. Спосіб застосування та дози. Спосіб застосування. Препарат Тіара Тріо® можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці. Дозування. Рекомендована доза препарату Тіара Тріо® – 1 таблетка на добу, бажано вранці. Побічні реакції. Побічні реакції представлені стосовно комбінації амлодипіну/валсартану/гідрохлортіазид і окремо стосовно амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду. З боку серця: пальпітація, тахікардія, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь), інфаркт міокарда, з боку судинної системи: припливи крові, артеріальна гіпертонія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, постуральне запаморочення, запаморочення, спричинене фізичним навантаженням, флебіт, тромбофлебіт, васкуліт та інші. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2, по 4 або по 5 контурних чарункових упаковок у паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Тіара Дуо Р.П. № UA/16280/01/01, № UA/16280/01/02, № UA/16280/01/03

Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить: валсартану 80 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг або валсартану 160 мг, гідрохлортіазиду 25 мг; Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів Тіари Дуо або до інших похідних сульфонамідів, тяжкі порушення функцій печінки, тяжкі порушення функцій нирок та інші. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза Тіари Дуо – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг на добу. Побічні реакції. Частота небажаних реакцій валсартану/гідрохлортіазиду. З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто: кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто: біль у спині, артралгія та інші. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2 або 4 контурні чарункові упаковки в паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1. Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу фіксованої комбінації амлодипіну, гідрохлортіазиду і валсартану (Тіара Тріо®) референтному лікарському засобу Exforge HCT®: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців Ж.М. Кравчук, Б.І. Артиш, В. Кубеш, Н.М. Сотниченко, А.М. Дорошенко УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019 2. Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу Тіара Дуо (фіксована комбінація валсартану та гідрохлортіазиду) референтному лікарському засобу Ко-Діован®: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців Ж.М. Кравчук, Б.І. Артиш, В.Е. Сабко, Н.М. Сотниченко, А.М. Дорошенко УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 5 (133), Т. 1 – IX/X 2019. 3. Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії* УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 5 (127), Т. 1 – IX/X 2018. 4. Фіксовані комбінації, як невід'ємна складова сучасного лікування АГ: у фокусі – валсартан/гідрохлортіазид і валсартан/гідрохлортіазид/амлодипін. Здоров'я України №20(465) жовтень 2019. 5. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Тіара Тріо® та Тіара Дуо.

* АГ – артеріальна гіпертензія

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ