



Потрібна фіксована комбінація у веденні артеріальної гіпертензії: більш раннє й широкое застосування

Вебінар фармацевтичної компанії Servier на віртуальному конгресі Європейського товариства кардіології (ESC), 30 серпня 2020 року



Учасників привітав модератор вебінару, професор Костас Пісіос (лікарня Гіпократа, м. Афіни, Греція), зазначивши, що нещодавні настанови ESC із ведення артеріальної гіпертензії (АГ) рекомендують уже на першому візиті призначати фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів (АГП) більшості пацієнтів з АГ.



Професор Джузеппе Мансія з Університету Мілану-Бікоцца (м. Мілан, Італія) представив останні докази та клінічні рекомендації із застосування потрійних комбінацій у лікуванні АГ. – В усіх сучасних настановах з АГ рекомендовано знижувати артеріальний тиск (АТ) до рівнів, за яких кардіоваскулярний захист і невропротекція є максимальними. Так, у Європейських настановах із лікування АГ 2018 року зазначено, що першою метою є зниження АТ до <140/90 мм рт. ст. у всіх пацієнтів, і, при забезпеченні доброї переносимості лікування, надалі в більшості пацієнтів значення АТ мають бути знижені до ≤130/80 мм рт. ст. (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension).

Ще кілька років тому найкращою стратегією лікування АГ вважалася покрокова терапія, що, звичайно, починалася з дієти та модифікації способу життя з подальшою монотерапією й додаванням за необхідності другого, третього та зрештою четвертого АГП. Ця стратегія здається логічною, але за її широкого використання на практиці в більшості пацієнтів АТ не контролюється належним чином, отже АГ залишається провідною причиною смерті в усьому світі.

Аналіз бази даних резидентів італійської провінції Ломбардія (n=242 594) показав, що протягом 6 років спостереження лише 24% пацієнтів приймали призначену терапію впродовж >75% днів, при цьому поганий комплаєнс асоціювався з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій. Окрім низької прихильності пацієнтів до лікування, важливою проблемою є так звана терапевтична інертність. Попри наявність міжнародних і національних рекомендацій, лікарі часто не поспішають змінювати звичні підходи до ведення АГ. Нещодавнє дослідження в Ломбардії продемонструвало, що навіть після 3 років від встановлення діагнозу на комбінованій терапії перебувають тільки 36% пацієнтів з АГ. Це далеко від рекомендованих 80-90%. Стартує призначення комбінованої терапії (≥2 АГП) дозволяє усунути чи принаймні мінімізувати ці перешкоди: через 3 роки таке лікування продовжували отримувати 78% пацієнтів. В інших дослідженнях було підтверджено, що початок терапії з фіксованої комбінації АГП значно покращує прихильність до лікування в усіх підгрупах пацієнтів. Це має велике практичне значення, оскільки в інших численних дослідженнях вищий комплаєнс чітко асоціювався зі зниженням ризиком смерті та госпіталізації через кардіоваскулярні події.

Цікавим також є те, що пацієнти, котрі почали лікування з комбінованої терапії, в довгостроковій терапії досягають кращого контролю АТ, імовірно, завдяки вищому комплаєнсу та меншій терапевтичній інертності: через 1 рік від початку лікування імовірність контролю АТ для вільної комбінації АГП була на 34% вищою, а для фіксованої комбінації – на 53% вищою порівняно з початковою монотерапією. Крім того, стартова комбінована терапія ≥2 препаратами забезпечувала значне зниження коронарних і цереброваскулярних подій.

На підставі цих даних останні європейські настанови впровадили нову стратегію ведення АГ, в якій першим кроком є призначення 2 АГП для більшості пацієнтів із підвищенням дози окремих компонентів за необхідності (наприклад, при ізолюванні систолічній АГ). За можливості перевагу варто віддавати фіксованим комбінаціям, оскільки спрощення терапії супроводжується покращенням комплаєнсу. Другим кроком є призначення 3 АГП, також бажано у вигляді фіксованих комбінацій (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension).

Переконливі докази свідчать, що потрійна антигіпертензивна терапія забезпечує значно більше зниження АТ порівняно з лікуванням одним або двома АГП (рис. 1). Більше зниження АТ означає кращий захист від кардіоваскулярних подій. За даними великого метааналізу 2003 року, лікування 3 АГП знижує ризик розвитку інсульту на 63% порівняно із 49% для 2 препаратів і 39% для 1 лікарського засобу, ризик серцевої недостатності (СН) – на 46% проти 34% і 19% відповідно.

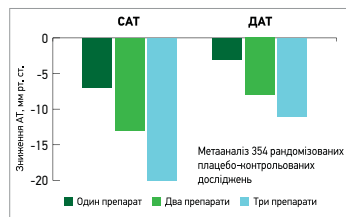


Рис. 1. Потрійна антигіпертензивна терапія забезпечує більше зниження АТ (Kjeldsen S.E., Messeri F.H., Chiang C.E., Meredith P.A. et al. Curr. Med. Res. Opin. 2012)

Варто також навести дані ще не опублікованого метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, у якому ми порівняли частоту різноманітних негативних наслідків при застосуванні потрійної антигіпертензивної терапії та будь-якого менш інтенсивного лікування. Виявилось, що використання 3 АГП проти 2 АГП асоціюється зі значно нижчим ризиком інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС), СН, а також комбінованих кінцевих точок інсульту + ІХС та інсульту + ІХС + СН. Частота побічних ефектів була дещо вищою в разі потрійної терапії, але значна терогенетичність досліджень не дозволяє вважати цей висновок надійним.

Щодо вибору препаратів для подвійної терапії сучасні настанови є доволі ліберальними: комбінації з 2 АГП можуть включати блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи – РААС (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II – БРА) + БКК чи діуретик. Натомість для потрійної комбінації вибір препаратів є більш обмеженим: найкращою є комбінація, що містить ІАПФ (або БРА), БКК і діуретик (тіазидний або тіазидоподібний). Ці препарати

мають комплементарні механізми дії, високу антигіпертензивну ефективність і сприятливий профіль переносимості, захищають від субклінічних уражень органів і мають прогностичну значимість. Ефективність і безпека комбінації РААС + БКК + діуретик підтверджені у великих рандомізованих клінічних дослідженнях, post hoc аналізах і метааналізах.

Приміром, post hoc аналіз дослідження ADVANCE, в якому взяли участь понад 11 тис. пацієнтів з АГ та діабетом, показав, що комбінація 3 АГП (ІАПФ периндоприл + БКК амлодіпін + тіазидоподібний діуретик індапамід) порівняно з 1, 2 препаратами чи відсутністю активної терапії значно знижувала загальну смертність (Hala Yamout et al. Evidence-based triple antihypertensive therapy yields lower mortality in older patients with diabetes mellitus. Hypertension. 2014; 63: 220-221).

Не менш важливим питанням є те, як часто ми потребуємо потрійної терапії для досягнення цільових рівнів АТ? Ще в рекомендаціях ESC/ESH 2009 року зазначалося, що контроль АТ із застосуванням 2 препаратів не може бути досягнутий «не менш ніж у 15-20% пацієнтів з АГ». Отже, визнавалося, що така ситуація не є рідкісною, але точні цифри не наводилися. Відтоді в численних рандомізованих контрольованих дослідженнях було продемонстровано, що на кінець спостереження, зазвичай після 2-3 років лікування, середня кількість АГП, необхідних для досягнення цільового АТ, наближається до трьох; а це означає, що потрійної антигіпертензивної терапії потребують принаймні 30-40% пацієнтів. У майбутньому потреба в потрійній терапії й частота її використання, імовірно, ще зростатиме. Це пояснюється тим, що останні настанови з ведення АГ рекомендують нижчі цільові рівні АТ (як-от <130/80 мм рт. ст. практично для всіх пацієнтів, згідно з американськими настановами), а що нижчі цільові рівні АТ, то більшу кількість АГП необхідно призначати. Наприклад, у дослідженні SPRINT, у якому порівнювалися стандартна й інтенсивна антигіпертензивна терапія, наприклад, спостереження для досягнення цільового систолічного АТ <120 мм рт. ст. потребувалося в середньому 2,8 препарату. Отже, потрійна терапія використовуватиметься дедалі частіше. Очевидно, що сьогодні потрійну антигіпертензивну терапію отримує значно менша кількість пацієнтів, аніж потрібно, тому необхідно спрямувати зусилля на подолання терапевтичної інертності та зменшення розриву між клінічними рекомендаціями й реальною практикою.



«Від зниження артеріального тиску до захисту пацієнтів» – таку назву мала доповідь професора Кржіштофа Наркевича з Медичного університету м. Гданська (Польща).

– Рекомендації ESC/ESH 2018 року, визнані на світовому рівні спеціалістами кардіологами й лікарями загальної практики, кардинально змінили підхід до ведення АГ у напрямку більш ранньої інтенсифікації терапії шляхом призначення фіксованих комбінацій. І цьому була вагома причина: того ж року в Мюнхені на щорічному конгресі ESC було представлено дані дослідження EUROASPIRE V, які свідчили про відсутність позитивних зрушень щодо частки пацієнтів

з АГ і неконтрольованим АТ: таких хворих було 50%, рівно як і в EUROASPIRE IV.

Після встановлення діагнозу АГ слід намагатися здобути контроль над АТ упродовж 3 міс, і цього можна досягти, якщо дотримуватися алгоритму європейських настанов. Як зазначив професор Дж. Мансія, призначення фіксованої комбінації вже на старті лікування дозволяє швидше досягти цільових рівнів АТ. Також не варто зволікати з наступним кроком, якого потребують багато пацієнтів, а саме з призначенням 3 АГП.

Тяжкість досягнення цільових рівнів АТ зумовлена складними механізмами, залученими в його регуляцію. Наївно вважати, що 1 АГП зможе ефективно контролювати АТ. Відомо, що ключовими патогенетичними ланками АГ є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатичної нервової систем, підвищення жорсткості й резистентності артерій, затримка натрію та перевантаження рідиною. Отже, ми мусимо подолати ці порушення, й у переважній більшості пацієнтів необхідно впливати принаймні на 2 або 3 механізми одночасно.

Як ж частка пацієнтів з АГ потребує переведення з подвійної комбінації АГП на потрійну? У дослідженні ASCOT-BPLA, що продемонструвало переваги новішої терапії із застосуванням ІАПФ + БКК проти комбінації β-блокатор + діуретик, додавання третього препарату, доксамозину, було необхідним у 61% хворих.

Сьогодні ми маємо ефективні інструменти для контролю АТ у пацієнтів, у яких подвійної терапії недостатньо. Дослідження PLANIST надало переконливі докази, що потрійна комбінація периндоприл/індапамід/амлодіпін дозволяє значно покращити контроль АТ незалежно від того, які подвійні комбінації застосовувалися раніше (рис. 2).

У минулому ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали лише за зниженням брахіального офісного АТ. За сучасними стандартами лікування АТ, на додаток до зниження брахіального офісного АТ слід намагатися нормалізувати центральний АТ, забезпечити 24-годинний контроль і зменшити варіабельність АТ, а також усунути механізми, що лежать в основі підвищеного кардіоваскулярного ризику.

У веденні АГ велике значення має прихильність пацієнтів до лікування. Дослідження, проведені в умовах реальної клінічної практики, показали, що з кожним додатковим окремо призначеним АГП частка хворих, які не дотримуються схеми терапії, зростає на 77-85%. Найгіршою є ситуація, коли пацієнти змушені приймати окремі препарати в різний час доби. Цікаво, що вечірній прийом ліків асоціюється з гіршим комплаєнсом порівняно з ранішнім. Отже, загалом пацієнти віддають перевагу прийому 1 таблетки вранці, що з часом стає звичкою та складовою повсякденного життя.

Загалом фіксовані комбінації мають низку беззаперечних переваг у веденні АГ, як-от одночасний вплив на декілька механізмів розвитку АГ, відповідність сучасним клінічним настановам, підвищення прихильності пацієнтів до лікування, а також значно кращий контроль АТ порівняно з монотерапією у високих дозах. Фіксовані комбінації, певно, будуть стандартом лікування АГ протягом багатьох наступних років.

Окрім власне зниження АТ, кінцевим завданням антигіпертензивної терапії є захист від кардіоваскулярних подій. У цьому контексті ідеальний АГП – основа фіксованої

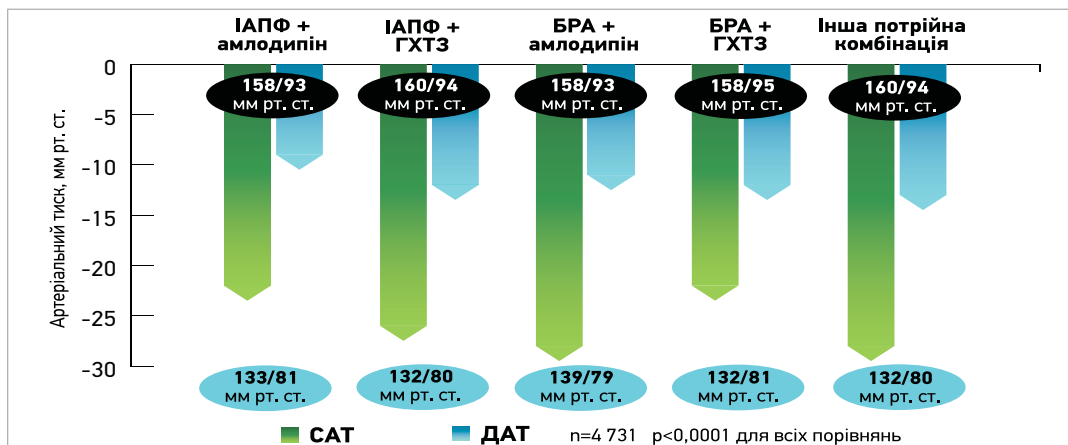


Рис. 2. Ефект потрібної фіксованої комбінації периндоприл/індапамід/амлодипін не залежить від попередньої терапії (Tóth K. et al., 2014)

комбінації – має надавати користь у різних клінічних ситуаціях і в різних вікових групах пацієнтів, добре поєднуються з препаратами інших класів, бути доступним у подвійних і потрійних комбінаціях, а найголовніше – мати доказову базу стосовно протекторних властивостей. Усім цим вимогам якнайкраще відповідає периндоприл, який є найбільш вивченим іАПФ і характеризується додатковими перевагами стосовно зменшення захворюваності та смертності поза зниженням АТ. Крім пацієнтів з АГ (наприклад, дослідження ASCOT), цей препарат продемонстрував чудові результати у хворих на стабільну ІХС (EUROPA), пацієнтів із діабетом (ADVANCE), діастолічною СН (PEP-CHF), хворих після інсульту (PROGRESS) та інфаркту міокарда (PREAMI). Отже, периндоприл дозволяє отримати переваги в лікуванні пацієнта на всьому кардіоваскулярному континуумі – від наявності факторів ризику до кінцевих стадій ураження органів-мішеней.

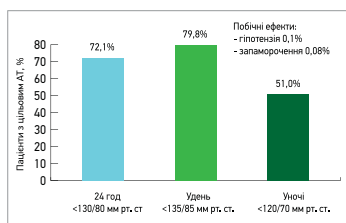


Рис. 3. Дослідження PIANIST:
антигіпертензивна ефективність і безпека
потрібної фіксованої комбінації периндоприл/
індапамід/амлодинін (Tòth K. et al., 2014)

Метааналіз досліджень блокаторів РААС показав, що іАПФ, але не БРА, значно знижують загальну смертність у різних популяціях пацієнтів. Прімітно, що ці докази ґрунтуються переважно на дослідженнях із периндоприлом. В іншому метааналізі було продемонстровано, що периндоприл асоціюється з нижчою кардіоваскулярною смертністю порівняно з іншими іАПФ.

Окрім периндоприлу, що має дуже потужну доказову базу стосовно кардіоваскулярної протекції, в обговорювану потрійну комбінацію входять амлодіпін й індапамід. Останній є тiazидоподібним діуретиком із низькою перевагою порівняно з гідрохлоротиазидом, як-от менші втрати калію із сечого, нейтральний вплив на метаболічні параметри (глюкозою, ліпідів) та збереження ниркової функції. Переконливим аргументом на користь ширшого застосування тiazидоподібних діуретиків замість тiazидів є останні настанови Міжнародного товариства гіпертензії (ISH) (2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines).

Висока прихильність пацієнта до лікування можлива лише в тому випадку, коли його лікар упевнений у своїх призначеннях. Основні побоювання лікарів при використанні потрібних

фіксованих комбінацій АГП стосуються меншої гнучкості дозування, надто потужного антигіпертензивного ефекту та, відповідно, розвитку побічних ефектів. Слід зазначити, що **фіксована комбінація периндоприлу аргініну/індапаміду/амлодіпін доступна в 4 варіантах із різними дозами кожного компонента, що дозволяє призначати індивідуалізоване лікування.** На початку лікування максимальна концентрація в плазмі та, відповідно, антигіпертензивний ефект компонентів досягаються в різні проміжки часу, що зменшує ризик гіпотензії; через декілька днів або тижнів після досягнення рівноважного стану фармакокінетичні профілі препаратів згладжуються і рівень АТ стабілізується. В ефективності та добрій переносимості поєднаного прийому периндоприлу, амлодіпину й індапаміду лікарі можуть бути впевнені: за результатами дослідження PIANIST, ця комбінація забезпечує високі показники контролю АТ і характеризується оптимальною переносимістю (рис. 3).

Під час дискусії **професор К. Цюфіс** запропонував обговорити питання застосування комбінованої терапії АГ у клінічній практиці.

Настанови ESC/ESH 2018 року та настанови Міжнародного товариства гіпертензії (ISH) 2020 року наполягають на використанні фіксованих комбінацій. На підставі вашого досвіду, опишіть, будь ласка, клінічний портрет пацієнта, в якого варто віддати перевагу фіксованій комбінації периндоприл + амлодіпін + індапамід* замість потрійних комбінацій з іншим БКК або діуретиком.

К. Наркевич: На мою думку, ця комбінація має найбільшу доказову базу щодо кардіо-васкулярної протекції. Її привабливість полягає ще й у тому, що багато пацієнтів розпочинають лікування з подвійних комбінацій периндоприлу з амлодіпіном або індапамідом, і значна частина цих хворих у певний момент потребує інтенсифікації терапії. Отже, першим показанням до призначення потрійної комбінації периндоприл + амлодіпін + індапамід є неконтрольований АГ на тлі 2 АГ препаратів, які дуже легко перевести в потрійну фіксовану комбінацію. Крім того, багато хворих на АГ також мають ІХС, за котрої іАПФ мають переваги над БА в кардіопротекції, тому ця популяція також отримає користь від зазначеної потрійної комбінації, особливо як порівняти з іншими комбінаціями на основі БА.

К. Цюфіс: Поза сумнівом, індапамід – тіазидоподібний діуретик з унікальними характеристиками, що дуже добре переноситься в різних клінічних ситуаціях, і це важливо враховувати під час вибору комбінації АГП.

Периндоприл + амлодипін + індапамід – єдина потрійна фіксована комбінація, що містить індапамід. У всіх інших фіксованих комбінаціях як діуретик використовується гідрохлортіазид, його недоліки порівняно з тiazидоподібними діуретиками добре відомі.

Дж. Мансія: Вважаю за необхідне додати, що вибір на користь індапаміду обґрунтований великою кількістю рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, серед

яких дослідження Syst-China, котрі продемонстрували протекторні властивості зазначеного препарату. Зрештою, в цьому й полягає мета лікування – захистити наших пацієнтів [від кардіоваскулярних подій].

На підставі вашого досвіду, в яких клінічних ситуаціях АГП варто призначити у вигляді вільних комбінацій?

К. Наркевич: На мій погляд, єдиним винятком, коли призначення вільних комбінацій може бути доцільнішим, є гострі стани, скажімо, після інфаркту міокарда, інсульту чи погіршення СН. Протягом перших тижнів або місяців застосування окремих препаратів може надати певну гнучкість, але надалі, після відновлення, довготривала профілактична терапія потребує надійного контролю АТ, і безумовно перевага належить фіксованим комбінаціям. Мабуть, тільки в деяких пацієнтів із СН можна продовжити застосовувати діуретик як окремий препарат.

Дж. Мансія: Варто ще раз наголосити на такій важливій перевазі фісикованих комбiнацiй, як покращення комплаєнсu. Можна було б подумати, якщо пацiєнт уже приймає 10 препаратiв, то додання ще одного чогось не змiнить, але це не так. Iснують докази, що навіть у хворих, якi отримують багато препаратiв, зменшення їх кiлькостi значно пiдвищує прихильнiсть до лiкування.

Підсумки вебінару підбив **професор К. Цюфіс**. Він зазначив, що потрібна комбінація периндоприлу аргінін/амлодипін/ліндапамід є обґрунтованим вибором як другий крок ведення АГ у значної частки пацієнтів; для досягнення цільових рівнів АГ потрійної терапії потребує принаймні третина хворих. Потрійна комбінована терапія є безпечною й ефективною стратегією ведення АГ, яка важко піддається лікуванню. Зрештою, потрійна терапія у вигляді фіксованої комбінації виправдовує сподівання лікаря та пацієнта, коли одна таблетка забезпечує контроль АТ і надійний захист від кардіоваскулярних ускладнень.

Підготував **Олексій Терещенко**

Запис вебінару можна переглянути у відеоархіві ESC 2020 за посиланням:
<https://programme.escardio.org/ESC2020/Live-Sessions/31259-triple-single-pill-combination-in-the-management-of-hypertension-earlier-and-broader-us>

[illegible]