

Лікування і профілактика фібриляції передсердь: європейські рекомендації та вітчизняний досвід

Фібриляція передсердь (ФП) – порушення ритму серця, асоційоване з високим рівнем інвалідизації. Артеріальна гіпертензія (АГ) є важливим предиктором ФП, що підвищує ризик розвитку ФП приблизно у 1,5 раза. При цьому внаслідок значної поширеності наявності АГ пов'язана з більшою кількістю нових випадків ФП, ніж інші фактори ризику (Zamani, Verdino, 2015). Профілактиці та лікуванню ФП під час XX Національного конгресу кардіологів (25-27 вересня 2019 року, м. Київ) присвятив доповідь «Терапія фібриляції передсердь: європейські рекомендації та власний досвід» завідувач кафедри внутрішньої медицини 3 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», д. мед. н., професор Олексій Олександрович Ханюков.

Концепція «upstream therapy»

Доповідач нагадав присутнім, що ФП є головною причиною кардіоемболічних інсультів у хворих на АГ: наявність ФП підвищує ризик інсульту в п'ять разів, тоді як імовірність летального наслідку збільшується удвічі (Wolf et al., 1991). Відповідно до результатів рандомізованого багаточасового плацебо-контрольованого дослідження REGARDS (n=30239), ФП асоційована зі зростанням ризику інфаркту міокарда (ІМ) майже у два рази (Fuchs et al., 2014).

Своєю чергою концепція «upstream therapy» (від англ. *upstream* – проти течії) передбачає профілактику розвитку та рецидиву ФП шляхом призначення препаратів, дія яких спрямована на попередження або уповільнення ремоделювання міокарда внаслідок АГ, серцевої недостатності (СН), процесів запалення та фіброзу. Тобто це терапія проти перебігу захворювань, що сприяють розвитку морфологічних і електрофізіологічних змін, які стають субстратом розвитку та прогресування ФП (Savelieva et al., 2011; van Gelder, 2017).

Пан Олексій зауважив, що у межах зазначеної концепції з метою впливу на ті чи інші патологічні зміни, які лежать в основі ФП, використовують такі групи препаратів: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), антагоністи альдостерону, статини, поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК).

Етапи лікування АГ

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства артеріальної гіпертензії (ESC/ESH, 2018), «наріжним каменем» залишається блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою сартанів або іАПФ (Williams et al., 2018). Стратегія лікування осіб із неускладненою АГ полягає в тому, щоб розглянути можливість монотерапії у пацієнтів низького ризику з АГ 1-го ст. (сistolічний АТ [САТ] до 150 мм рт. ст.) або в осіб похилого віку (>80 років) чи ослаблених хворих.

Початкове лікування передбачає призначення подвійної фіксованої комбінації (в одній таблетці) іАПФ або БРА + антагоніст кальцію (АК) або діуретик. На другому етапі рекомендована потрійна комбінація іАПФ або БРА + АК або тіазидний діуретик (ТД), бажано в одній таблетці (*клас рекомендацій ІА*). У разі резистентної АГ на третій стадії доцільно використовувати потрійну комбінацію (іАПФ або БРА + АК + ТД) із додаванням спіронолактону або іншого препарату (діуретик/блокатор β-адренорецепторів та блокатор α-адренорецепторів), а також розглянути можливість направлення хворого до спеціалізованого центру для проходження обстежень.

Окрім того, доцільно розглянути блокатори β-адренорецепторів на будь-якому етапі лікування за наявності специфічних показань для застосування, як-то СН, стенокардія, стан після ІМ, ФП, або у жінок молодого віку, що вагітні або планують вагітність (Williams et al., 2018).

Використання валсартану в різних категоріях пацієнтів

Валсартан є препаратом, ефективність якого доведена за всіма загальноновизнаними (та низкою додаткових) показаннями до призначення БРА у великих дослідженнях. Він довів свою ефективність при АГ (випробування VALUE, 2003), хронічній СН (XCH) (Val-HeFT, 2001), гострому ІМ (VALIANT, 2004), діабетичній нефропатії (VALUE, 2003) як засіб, що покращує якість життя та прогноз шляхом зниження рівня серцево-судинної (СС) смертності у пацієнтів з АГ та високим ризиком кардіальних подій. Саме валсартан став першим препаратом із класу БРА II, що був зареєстрований для лікування осіб із ХСН.

Загальна кількість включених у ці випробування пацієнтів перевищила 34 тис. осіб. У дослідженні Val-HeFT протягом двох років спостерігали за 5010 пацієнтами із ХСН з II-IV функціональним класом (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НЮНА), що отримували рекомендовану терапію, у складі якої могли призначати іАПФ, β-блокатори, діуретики та дигоксин. До лікування додавали валсартан у стартовій дозі 40-80 мг із наступним збільшенням до 160 мг двічі на добу або плацебо.

У підгрупі пацієнтів, які не отримували іАПФ, застосування валсартану знижувало ризик загальної смертності на 33%, а також сприяло зменшенню активності мозкового натрійуретичного пептиду, що вважається одним із важливих маркерів прогресування СН. До того ж при лікуванні валсартаном було виявлено менше наростання активності норадреналіну порівняно із групою плацебо. Додатковий аналіз результатів випробування виявив здатність валсартану попереджати розвиток ФП (Cohn, Tognoni, 2001).

У дослідженні VALIANT вивчали вплив валсартану в пацієнтів із гострим ІМ, ускладненим СН та/або дисфункцією лівого шлуночка з використанням БРА порівняно з іАПФ на перебіг гострого ІМ. Монотерапія валсартаном у дозі 160 мг двічі

на добу виявилася так само ефективною, як і каптоприлом по 50 мг тричі на добу, при цьому було відмічено кращу переносимість валсартану.

Зниження ризику смертності від усіх причин на 25% при лікуванні валсартаном було порівнянним із таким при застосуванні іАПФ. Це остаточно довело, що валсартан так само ефективний, як іАПФ щодо зниження смертності у пацієнтів після ІМ (Pfeffer et al., 2003).

Порівняльне дослідження впливу сучасних антигіпертензивних засобів на кардіальні результати VALUE за участю 15 313 пацієнтів у США та Європі показало кардіопротективний потенціал валсартану. Він продемонстрував ранній стабільний контроль артеріального тиску (АТ) – гарант поліпшення прогнозу в осіб високого ризику з АГ, а також зменшення вірогідності появи нових випадків цукрового діабету (ЦД) на 23% (Julius et al., 2003, 2006).

Таким чином, встановлено, що валсартан знижує СС-смертність та ризик виникнення нових випадків ЦД у пацієнтів з АГ та високою імовірністю розвитку кардіальних подій.

Фіксована подвійна комбінація: валсартан і гідрохлортіазид

Лектор зазначив, що на Європейському конгресі з гіпертензії та серцево-судинної протекції (Барселона, Іспанія, 2018) було наголошено, що починати лікування АГ потрібно з подвійної терапії, крім пацієнтів з АГ 1-го ст. із низьким ризиком та осіб >80 років (Tsoufis, Kreutz, 2018), яка, відповідно до рекомендацій ESH, має бути у вигляді фіксованої комбінації (Williams et al., 2018). Цим вимогам відповідає препарат Тіара Дуо (валсартан + гідрохлортіазид [ГХТ]) від ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Найважливіша мета у лікуванні АГ – швидке досягнення цільового АТ, але тільки для 16,4% українців з АГ вдається це зробити. Як показали результати дослідження VALUE, якщо досягти цільових показників АТ у короткий термін, прогноз хворого максимально поліпшиться (Julius et al., 2003). Швидке досягнення цільового АТ є перевагою комбінованої терапії з препаратом Тіара Дуо.

Використання зазначеної комбінації сприяє швидкому досягненню цільового АТ у 85% пацієнтів з АГ та ішемічною хворобою серця (ІХС) разом із ХСН II-III ФК за НЮНА та ЦД 2-го типу. Зокрема, призначення комбінації валсартану та ГХТ упродовж трьох місяців зумовлює зниження систолічного АТ (САТ) зі 148 до 129 мм рт. ст., діастолічного АТ (ДАТ) – із 92 до 80 мм рт. ст. До того ж лікування фіксованою подвійною комбінацією характеризується кращою переносимістю порівняно з нефіксованою – частота побічних ефектів становить 7,2 і 10,4% відповідно (Cohn, Tognoni, 2001). Своєю чергою комбінації на основі БРА мають кращий профіль переносимості серед усіх класів антигіпертензивних препаратів (Julius et al., 2003), що також є перевагою препарату Тіара Дуо.

Як відомо, краща переносимість є важливим фактором комплаєнсу. Отже, лікування препаратом Тіара Дуо сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до терапії.

Фіксована потрійна комбінація: амлодипін, валсартан, гідрохлортіазид

Препарат Тіара Тріо® – оптимальна фіксована трикомпонентна комбінація потужних антигіпертензивних засобів – валсартану, амлодипіну та ГХТ, що зумовлює потрійну синергію органопротекторної дії. Ефективність зазначеної фіксованої комбінації досліджено у серії клінічних випробувань за участю щонайменше 1,5 тис. хворих, зокрема осіб похилого віку, з ожирінням або ЦД (Calhoun et al., 2009; Fogari et al., 2012; Kizilirmak et al., 2013). Трикомпонентна комбінація на основі валсартану є універсальною для пацієнтів з супутньою патологією, що сприяє кращій прихильності до лікування (Мищенко, 2018).

Тіара Тріо® забезпечує зниження СС-ризiku. Зокрема, у дослідженні CAMELOT вивчали як антигіпертензивні, так і антиатерогенні властивості амлодипіну. Було показано, що вказаний препарат (порівняно з еналаприлом та плацебо) ефективно попереджає розвиток атеросклерозу, що знижує ризик ІХС та інсульту в пацієнтів з АГ 2-го та 3-го ст. (Nissen et al., 2004).

Потрійну силу контролю АТ підтверджено доказовою базою у дослідженнях ТІАРА 1 та ТІАРА 2. Лектор навів дані відкритого рандомізованого паралельного контрольованого дослідження з порівняльної ефективності препаратів Тіара Тріо® (валсартан, амлодипін, ГХТ) та Ко-Ексфорж (валсартан, амлодипін, ГХТ) у лікуванні хворих на АГ 2-3-го ст. (Дзяк та співавт., 2016). Досягнення цільового АТ спостерігалось у 81,4% осіб основної групи (Тіара Тріо®) та 75,6% – контрольної (референтний оригінальний препарат).

Побічні ефекти були відсутні в обох групах у 95,6% осіб. Небажані явища в основній (підвищення рівня креатиніну крові, короточасний біль у животі слабкої інтенсивності) та контрольній групах (збільшення вмісту сечової кислоти, одноразова діарея) не потребували відміни препаратів та призначеного лікування.

На додачу, виявлено, що використання препарату Тіара Тріо® сприяє середньому зниженню САТ на 40,49 мм рт. ст.

та ДАТ на 23,74 мм рт. ст. (Дзяк та співавт., 2016). Загалом продемонстровано, що Тіара Тріо® забезпечує 24-годинний контроль АТ, зменшення варіабельності САТ та ДАТ, а також денного й нічного САТ, ДАТ. Таким чином, Тіара Тріо® – комбінація, що характеризується відмінною переносимістю та сприяє високій прихильності до терапії. Рекомендоване дозування – 1 табл./добу незалежно від приймання їжі. Препарат призначають насамперед пацієнтам із неконтрольованим АТ на 2-компонентній антигіпертензивній терапії, у випадках, коли діагностовано АГ 3-го ст. (≥180/100 мм рт. ст.), – як стартове лікування, а також хворим високого та дуже високого СС-ризiku із будь-якою коморбідною патологією (найширша доказова база у валсартану й амлодипіну щодо запобігання СС-ускладненням у пацієнтів з АГ та різними супутніми захворюваннями) (Fares et al., 2016; Мищенко, 2018).

Олексій Олександрович підкреслив, що фіксоване поєднання валсартану, амлодипіну та ГХТ – єдина в Україні потрійна комбінація на основі інгібітора РААС, схвалена Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA, 2018). Як відомо, відповідність доказової бази вимогам FDA є запорукою дотримання світових стандартів.

Отже, Тіара Тріо® та Тіара Дуо – сучасні ефективні антигіпертензивні препарати зі сприятливим профілем безпеки, що відповідають міжнародним і національним рекомендаціям та стандартам.

Використання статинів у первинній та вторинній профілактиці кардіоваскулярних захворювань

Відповідно до оновлених рекомендацій ESC та Європейського товариства атеросклерозу з діагностики й лікування дисліпідемій (EAS) 2019 р., а також настанов ESC (2019) з діагностики та лікування хронічних коронарних синдромів, із метою вторинної профілактики у пацієнтів дуже високого СС-ризiku доцільним є зниження холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на ≥50% від початкового показника та досягнення його цільового рівня менше ніж 1,4 ммоль/л (*клас рекомендацій ІА*). Для первинної профілактики хворим дуже високого СС-ризiku (з/без сімейної гіперхолестеринемії) рекомендації щодо зниження ХС ЛПНЩ є аналогічними попереднім (*клас рекомендацій ІС та ІІа* С відповідно).

Пацієнтам із атеросклеротичним кардіоваскулярним захворюванням, які протягом двох останніх років перенесли другу СС-подію (не обов'язково ту саму, що в перший раз), на тлі терапії максимально переносимими дозами статинів може бути рекомендоване цільове значення ХС ЛПНЩ менш ніж 1,0 ммоль/л (*клас рекомендацій ІІb В*) (Mach et al., 2019). Ймовірне досягнення останніх шляхом використання потужних статинів (розувастатину та аторвастатину), що здатні забезпечити зниження ХС ЛПНЩ до потрібного рівня (Mukhtar et al., 2005; Weng et al., 2010).

Зокрема, однією з найбільш вивчених молекул є аторвастатин (Вазоклін, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), який значною мірою знижує ризик ФП у пацієнтів зі стабільною ІХС та гострим коронарним синдромом. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ARMIDA-3 метою було проаналізувати здатність аторвастатину запобігати розвитку ФП при операціях на серці в умовах штучного кровообігу. За отриманими даними, в пацієнтів, які приймали аторвастатин чи плацебо за сім днів до операції (аортотомію шунтування) та не мали в анамнезі лікування статинами та випадків ФП, у групі аторвастатину післяопераційний розвиток ФП спостерігався у 35% хворих, плацебо – у 57% (p=0,003). Таким чином, аторвастатин значно знижував ризик післяопераційної ФП (Pasceri et al., 2004; Patti et al., 2006).

У проспективному рандомізованому порівняльному дослідженні гіполіпідемічної терапії розувастатином у дозі 10 мг (n=65) та аторвастатином по 5 мг (n=63) тривалістю шість місяців було показано, що ліпідативний аторвастатин, на відміну від гідрофільного розувастатину, покращує кардіальну симпатичну активність у пацієнтів із ХСН та дилатаційною кардіоміопатією (Hong et al., 2011).

Донатори оксиду азоту: основні ефекти

Також лектор звернув увагу слухачів ще на один препарат від ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» – Тівомакс (аргініну гідрохлорид), який використовують у лікуванні судинної патології в неврології, кардіології та хірургії. У клінічних дослідженнях доведено, що L-аргінін вибірково розширює стенозовані сегменти коронарних артерій, що покращує коронарний кровоток (збільшення просвітового діаметра стенозованого сегмента на 16%, кровотоку в постстенотичних ділянках артерій – на 24%). Підвищення постстенотичного коронарного кровотоку без залучення нестенозованих артерій підкреслює терапевтичний потенціал L-аргініну в пацієнтів із захворюванням коронарних артерій (Lauert et al., 2008).

Таким чином, фізіологічний донатор оксиду азоту із вазодилатуючою, ендотелій-відновлювальною та антитромботичною дією Тівомакс сприяє усуненню дисфункції ендотелію судин та відновленню NO-залежної вазорелаксації, посилює кровоток у стенозованих ділянках без впливу на здорові артерії, стабілізує атеросклеротичні бляшки та пригнічує пристінкове тромбоутворення.

Підготувала **Олександра Демецька**

ОБЕРІТЬ ВІДПОВІДНУ ТІАРУ

ДАРНИЦЯ



Подвійна сила нормалізації АТ* та органопротекція

Тіара Дуо у дозуванні:¹

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



Потрійна сила нормалізації АТ та потрійний захист органів-мішеней²⁻⁶

Тіара Тріо® у дозуванні:¹

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

Тіара Дуо — Р.П. № UA/16280/01/01, № UA/16280/01/02, № UA/16280/01/03 від 04.09.2017.

Склад: 1 таблетка містить валсартану 80 мг і гідрохлортіазиду 12,5 мг або валсартану 160 мг і гідрохлортіазиду 12,5 мг, або валсартану 160 мг і 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 та інших. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: часто головний біль, втома та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Тіара Тріо® — Р.П. № UA/15069/01/01 від 06.04.2016, № UA/15070/01/01 від 06.04.2016.

Склад: 1 таблетка 5 мг/12,5 мг/160 мг містить амлодіпіну бесілат у перерахуванні на амлодіпін 5 мг гідрохлортіазид 12,5 мг і валсартан 160 мг 1 таблетка 10 мг/12,5 мг/160 мг містить амлодіпіну бесілат у перерахуванні на амлодіпін 10 мг гідрохлортіазид 12,5 мг і валсартан 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 з амлодіпіну, 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 дігідропірідину або до будь-якої допоміжної речовини. **Побічні реакції.** Можливі реакції з боку системи крові та лімфатичної системи. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препаратів Тіара Тріо®, Тіара Дуо. 2. Селюк М.М., Козачок М.М. «Комбінована терапія артеріальної гіпертензії — запорука успішного лікування» Український медичний вісник №9, 2016. 3. Свіщенко Є.П. «Фіксована комбінація Тіара Тріо®: раціональний вибір у лікуванні пацієнта з артеріальною гіпертензією» Український медичний часопис №3 2016. 4. Березін О. Є. «Фіксовані комбінації в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією» Український медичний часопис, №4 2016. 5. Колесник Т.В. «Комбінована терапія в лікуванні артеріальної гіпертензії» журнал Здоров'я України №10, 2016. 6. Black H.R., Bailey J., Zappe D., Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience. Drugs. 2002;62(13):1983-2005

*АТ — артеріальний тиск.

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження виключно на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики