

Покращення прогнозу у ваших руках



ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ
ХЛОРТАЛІДОН!*



Показаний до застосування при:

- артеріальній гіпертензії;
- серцевих, печінкових та нефрогенних набряках;
- хронічній серцевій недостатності;
- нефрогенному нецукровому діабеті, коли виключаються інші лікувальні заходи

Діюча речовина: 1 таблетка містить хлорталідону — 25,0 мг. **Фармакотерапевтична група.** Діуретики. Нетіазидні сечогінні лікарські засоби з помірно вираженою активністю. Сульфонаміди прості. Хлорталідон. Код АТХ С03 ВА04. **Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії; серцевих, печінкових та нефрогенних набряків; хронічної серцевої недостатності; нефрогенного нецукрового діабету коли виключаються інші лікувальні заходи. **Протипоказання.** Відома гіперчутливість до хлорталідону, інших тіазидів та похідних сульфонамідів або до будь-якого з компонентів складу таблетки, анурія (діурез менше 100 мл/добу), виражена ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв), гломерулонефрит, тяжка печінкова недостатність, гіперкальціємія, резистентна до терапії гіпокаліємія, або стани з підвищеною втратою калію, тяжка гіпонатріємія, симптоматична гіперурикемія. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомляли про виникнення таких побічних реакцій (переважно при застосуванні високих доз): гіпокаліємія, гіперурикемія, підвищенні рівня холестерину та тригліцеридів крові. Також частими побічними реакціями є: гіпонатріємія, гіпомагніємія та гіперглікемія та глюкозурія, погіршення перебігу захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом, підвищення рівню сечовини та креатиніну (особливо на початку лікування), імпотенція, головний біль, запаморочення та слабкість, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття (пальпітація), втрата апетиту, сухість у роті, незначні шлунково-кишкові розлади, нудота, блювання, біль у верхній частині живота, запор і діарея, кропив'янка та інші форми шкірного висипання, свербіж, гіпотонія м'язів, м'язові судоми.

*Мається на увазі перший на ринку України монопрепарат хлорталідону від вітчизняного виробника.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: № UA/18560/01/01 від 11.02.2021 до 11.02.2026. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Таклор. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.04.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

Роль діуретиків у лікуванні АГ

Незважаючи на потужні знання, доказові методи лікування та неабиякий арсенал антигіпертензивних засобів, пошук методів і оптимізації терапії артеріальної гіпертензії (АГ) залишається одним із найактуальніших питань сучасної медицини. У своїй доповіді «Роль діуретиків у лікуванні АГ. Фокус на хлорталідон» завідувач відділення вторинних і легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко представив ґрунтовну інформацію щодо критеріїв вибору та застосування діуретиків у схемах лікування АГ.



Ю.М. Сіренко

АГ є багатофакторним процесом. Згідно з «мозаїчною теорією» АГ (Page I., 1960), у розвитку порушень, які спричиняють стійке підвищення артеріального тиску (АТ), беруть участь різні системи організму – нейроендокринні, адаптивні, гуморальні, гемодинамічні, генетичні та навіть фактори зовнішнього середовища.

Для призначення адекватного лікування необхідно чітко розуміти, які групи препаратів впливають на ті чи інші ланки патогенезу АГ.

Отже, на нейрогуморальну дисрегуляцію (ренін-ангіотензин-альдостеронова система, симпатична нервова система) чинять вплив інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), β-блокатори (ББ); якщо йдеться про перевантаження об'ємом, затримку натрію та рідини, дієвими будуть діуретики; для ефективної вазодилатації варто призначити ІАПФ, БРА, блокатори кальцієвих каналів (БКК), діуретики; при ендотеліальній дисфункції – ІАПФ, БРА, БКК, ББ; для гальмування процесу ремоделювання серця й судин призначають ІАПФ, БРА, БКК.

Слід зазначити, що рідко можна визначити провідний патогенетичний фактор у конкретного пацієнта, а роль цих чинників може змінюватися в процесі прогресування АГ.

Юрій Миколайович зупинився на важливості ефективного контролю АТ. У європейському дослідженні Cardio-Sis (Verdecchia P. et al., 2009) було продемонстровано, що за жорсткого контролю АТ у пацієнтів частота серцево-судинних (СС) ускладнень знижувалася вдвічі порівняно з хворими, в яких застосовувалася стратегія звичайного контролю тиску.

У дослідженні SPRINT (2015) жорсткий контроль АТ зумовлював достовірне зниження ризику досягнення кінцевих точок (СС-смерть, СС-події, смерть від усіх причин). У цьому випробуванні в групі жорсткого контролю тиску частка призначення тiazидних і тiazидоподібних діуретиків як монотерапія становила 16%, а комбінації з ними налічували >50% від усіх багатокомпонентних схем терапії.

У метааналізі Marc A. Suchard і співавт. (2019), в якому було вивчено дані майже 5 млн пацієнтів, науковці проаналізували всі можливі кінцеві точки та визначили ефективність класів препаратів І ряду. З'ясувалося, що в контексті зниження ризику досягнення таких кінцевих точок, як інфаркт міокарда (ІМ), госпіталізація щодо серцевої недостатності (СН), інсульт, СС-події, раптова смерть, нестабільна стенокардія, ІАПФ поступаються тiazидним і тiazидоподібним діуретикам. За своєю здатністю знижувати ризик СС-ускладнень діуретики не поступилися жодній групі препаратів. А найменш ефективними порівняно з іншими групами виявилися недигідропіридинові антагоністи кальцію.

Які діуретики та механізми їхньої дії відомі сьогодні?

- інгібітори карбоангідази;
- осмотичні діуретики;
- калійзберігальні діуретики;
- петльові діуретики;
- тiazидні та тiazидоподібні діуретики.

Що стосується терапевтичних ефектів тiazидних і тiazидоподібних діуретиків, то виокремлюють такі механізми:

- » ранній механізм дії: екскреція води та натрію, зменшення об'єму циркулювальної крові (ОЦК);
- » тривалий механізм дії: зниження ОЦК, зменшення переднавантаження на серце, зниження серцевого викиду. Проте ця дія препаратів за тривалого прийому сумнівна, оскільки в організмі людини є компенсаторні механізми, котрі поповнюватимуть ОЦК і працюватимуть проти цього механізму діуретиків. У такому контексті звертає на себе увагу механізм дії, притаманний тільки тiazидним і тiazидоподібним діуретикам, – зниження загального периферичного опору внаслідок вазодилатації – зниження чутливості судинної стінки до вазопресорних субстанцій.

Доповідач звернув увагу, що тiazидні та тiazидоподібні діуретики є найслабшими серед інших засобів цієї групи щодо впливу на додатковий об'єм сечі, котрий виділяється на тлі їх застосування. Проте цей клас діуретиків чинить недіуретичні ефекти – зменшення внутрішньоклітинної концентрації натрію та кальцію, внаслідок чого гладком'язові клітини судинної стінки стають менш чутливими до вазоконстрикторних впливів (Duarte J.D., Cooper-DeHoff R.M., 2014), що робить їх препаратами вибору для лікування АГ, тоді як петльові діуретики не чинять такої дії.

Фармакокінетичні характеристики тiazидних і тiazидоподібних діуретиків представлено в таблиці.

Хлорталідон (ХТД) має переваги щодо тривалості ефекту та періоду напіввиведення; отже, якщо пацієнт чомусь пропустив прийом препарату, це не матиме критичних наслідків.

Що стосується впливу різних доз ХТД на зниження АТ і вміст калію, то прийом цього препарату в дозі 25 мг протягом 12 тиж зумовлював зниження рівня систолічного АТ (САТ) на 11 мм рт. ст.; збільшення дози принципово не впливає на антигіпертензивний ефект, але суттєвіше знижується вміст калію (–0,4 ммоль у разі прийому 25 мг ХТД і –0,7 ммоль – при застосуванні ХТД у дозі 50-75 мг).

У метааналізі George C. Roush і співавт. (2015) порівнювали антигіпертензивну ефективність гідрохлортiazиду (ГХТЗ) й індапаміду (10 досліджень) і ГХТЗ та ХТД (3 дослідження). Було виявлено, що антигіпертензивна ефективність для тiazидоподібних діуретиків (індапамід, ХТД) була потужнішою порівняно з ГХТЗ в еквівалентних дозах.

Цукровий діабет (ЦД) і застосування діуретиків

Існують застереження щодо застосування діуретиків через можливі несприятливі метаболічні ефекти, зокрема порушення обміну глюкози. Відомо, що тривалий прийом тiazидних діуретиків збільшує ризик розвитку ЦД на 5-7%.

Чи є підстави відмовлятися від призначення тiazидних і тiazидоподібних діуретиків?

У дослідженні SHEP-X (Kostis J.B. et al., 2005), яке тривало 5 років, брали участь пацієнти похилого та старечого віку з ізольованою систолічною АГ. Вивчали ефективність ХТД порівняно з плацебо. Протягом періоду спостереження на тлі прийому ХТД значно знижувалася кількість СС-подій. Через 5 років обидві когорти хворих почали лікувати однаково. Через 14,5 року після завершення дослідження в групі хворих, які під час випробування отримували плацебо, загальна смертність становила: серед пацієнтів із початковим ЦД – 54%, із ЦД, що розвинувся в процесі спостереження, – 47%, без ЦД – 40%. У групі ХТД аналогічні показники становили 47, 39 і 40% відповідно.

У відомому великому дослідженні ALLHAT (Cushman W.C. et al., 2008), в якому взяли участь понад 42 тис. хворих, порівнювали три класи препаратів: тiazидоподібний діуретик (ХТД), БКК (амлодипін) та ІАПФ (лізиноприл). Окрім того, вивчали вплив розвитку ЦД на загальну смертність на тлі прийому цих препаратів.

Загалом розвиток ЦД асоціювався зі збільшенням ризику смерті на 31%. Однак, якщо проаналізувати групи окремо, виявляється, що в групі ХТД розвиток діабету практично не впливав на показники смертності. У групі амлодипіну на тлі розвитку ЦД показник смертності збільшувався майже вдвічі, а в групі лізиноприлу – на 31%. Тобто гіперглікемія, що виникає при тривалому прийомі тiazидних діуретиків, не має такого негативного прогностичного ефекту, як ЦД, що розвивається спонтанно.

Вплив ХТД на функцію нирок

У згаданому дослідженні ALLHAT у когорті хворих, які мали різні вихідні показники функції нирок, а саме швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (≥ 90 , 60-90, ≤ 60 мл/хв/1,73 м²), вивчали вплив порівнюваних препаратів на основні кінцеві точки – нефатальний ІМ і фатальні СС-події. За результатами аналізу між трьома групами учасників достовірної різниці не виявлено, тобто ХТД, який застосовується для лікування хворих на АГ, має аналогічний позитивний вплив на функцію нирок, СС-ускладнення і смертність, що й ІАПФ лізиноприл.

Професор зауважив, що при зниженні ШКФ ≤ 40 мл/хв/1,73 м² тiazидні та тiazидоподібні діуретики можуть не чинити належного сечогінного ефекту. Однак у хворих зі зниженою функцією нирок зазвичай є проблема контролю АТ. У дослідженні R. Agarwal і співавт. (2014) пацієнтам із вихідним рівнем ШКФ 20-45 мл/хв/1,73 м² до базової терапії додавали ХТД протягом 12 тиж. Препарат додатково сприяв достовірному зниженню САТ і діастолічного АТ, тобто тiazидоподібний діуретик ХТД можна призначати хворим зі зниженою функцією нирок із метою підсилення антигіпертензивного ефекту. В інструкції до застосування хлорталідону вказано, що дозу не слід зменшувати до рівня ШКФ <10 мл/хв/1,72 м².

Продовження на стор. 6.

Препарат	Добова доза, мг	Біодоступність, %	Початок ефекту, год	Пік ефекту, год	Тривалість ефекту, год	Період напіввиведення, год
Хлортiazид	500-2000	30-50	1-2	4-5	6-12	1,5-2
Гідрохлортiazид	12,5-100	65-75	1,5-2	4-6	6-18	2,5-3
Хлорталідон	12,5-200	60-70	2	4-8	48-72	40-60
Метолазон*	0,5-10	80-90	1-2	2-8	36-48	18-24
Індапамід*	1,5-5	90	1,5-2	2-4	18-36	8-16

Примітка: * є ретардні форми препаратів, тривалість дії натрих подовжена.

Роль діуретиків у лікуванні АГ

Продовження. Початок на стор. 3.

Вплив на перебіг і прогресування СН

У дослідженні ALLHAT ефективність ХТД щодо зниження показників кінцевої точки – госпіталізації щодо СН у хворих зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) була зіставною з ефективністю ІАПФ лізиноприлу, а в пацієнтів із СН зі збереженою ФВ навіть перевищувала таку в лізиноприлу, тобто ХТД може розглядатись як препарат для запобігання СС-ускладненням АГ – гіпертрофії ЛШ, дилатації ЛШ і СН. За даними метааналізу, в якому порівнювали ГХТЗ, ХТД, індапамід і калій-зберігальні діуретики, було показано, що ГХТЗ поступається в контексті регресу гіпертрофії ЛШ (Roush G.C. et al., 2018).

Ішемічна хвороба серця (ІХС)

Відомо, що ББ і БКК використовуються як антиангінальні препарати та зменшують частоту нападів стенокардії. Якщо проаналізувати прогноз виживання в таких хворих, то препарати груп ІАПФ і ББ мають позитивний вплив на цей показник. Також відомо, що БКК не погіршують прогноз у пацієнтів з ІХС. А як щодо діуретиків?

У дослідженні ALLHAT було виокремлено когорту хворих, які початково мали ІХС та (як і решта учасників) приймали ІАПФ, БКК або тіазидоподібний діуретик. У цих пацієнтів результати всіх трьох стратегій терапії були зіставними щодо смертності, виникнення СС-подій, фатальних ускладнень і СН.

Покращення прогнозу у ваших руках

ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ
ХЛОРТАЛІДОН!



Показаний до застосування при:

- артеріальній гіпертензії;
- серцевих, печінкових та нефрогенних набряках;
- хронічній серцевій недостатності;
- нефрогенному нецукровому діабеті, коли виключаються інші лікувальні заходи

Діюча речовина: 1 таблетка містить хлорталідону — 25,0 мг. **Фармакотерапевтична група.** Діуретики. Нетіазидні сечогінні лікарські засоби з помірно вираженою активністю. Сульфонаміди прості. Хлорталідон. Код АТХ С03 ВА04. **Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії; серцевих, печінкових та нефрогенних набряків; хронічної серцевої недостатності; нефрогенного нецукрового діабету коли виключаються інші лікувальні заходи. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до хлорталідону, інших тіазидів та похідних сульфонамідів або до будь-якого з компонентів складу таблетки, анурія (діурез менше 100 мл/добу), виражена ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), гломерулонефрит, тяжка печінкова недостатність, гіперкаліємія, резистентна до терапії гіпокаліємія, або стани з підвищеною втратою калію, тяжка гіпонатріємія, симптоматична гіперурикемія. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомляли про виникнення таких побічних реакцій (переважно при застосуванні високих доз): гіпокаліємія, гіперурикемія, підвищені рівні холестерину та тригліцеридів крові. Також частими побічними реакціями є: гіпонатріємія, гіпомагніємія та гіпергікемія та глюкозурія, погіршення перебігу захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом, підвищення рівня сечовини та креатиніну (особливо на початку лікування), імпотенція, головний біль, запаморочення та слабкість, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття (пальпітація), втрата апетиту, сухість у роті, незначні шлунково-кишкові розлади, нудота, блювання, біль у верхній частині живота, запор і діарея, кропив'янка та інші форми шкірного висипання, свербіж, гіпотонія м'язів, м'язові судороги.

*Мається на увазі перший на ринку України монопрепарат хлорталідону від вітчизняного виробника.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: № UA/18560/01/01 від 11.02.2021 до 11.02.2026. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Таклор. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.04.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

При порівнянні ГХТЗ і ХТД виявилось, що останній чинить потужніший антигіпертензивний ефект і має вираженіший протекторний вплив на ураження всіх органів-мішеней (Roush G.C. et al., 2018).

Юрій Миколайович нагадав, що відповідно до актуальних рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH) щодо ведення хворих на АГ розпочинати терапію слід із подвійної комбінації ІАПФ або БРА + БКК чи діуретика (Williams B. et al., 2018).

На які критерії варто звертати увагу під час вибору БКК або діуретика?

Вибір на користь БКК варто робити при:

- метаболічних порушеннях;
 - подагрі;
 - ІХС;
 - атеросклерозі;
 - хронічному обструктивному захворюванні легень;
 - хронічній хворобі нирок;
 - непереносимості діуретиків;
 - за бажанням пацієнта.
- Діуретик слід обрати за таких умов:
- гіпергідратація;
 - набряки на ногах;
 - тахікардія, тахіаритмія;
 - гіперкаліємія;
 - хронічна СН;
 - непереносимість БКК;
 - вибір пацієнта (ESC/ESH, 2018).

За недостатньої ефективності подвійної комбінації до неї необхідно додати ще один препарат (БКК або діуретик). Якщо належного ефекту не спостерігається на тлі потрійної терапії, в настановах рекомендують додати спіронолактон чи інші засоби й обстежити такого хворого щодо наявності резистентної АГ (ESC/ESH, 2018).

У Європі та США поширеність резистентної АГ серед усіх пацієнтів із цим захворюванням становить від 7 до 17% (Daugherty S.L. et al., 2012; Judd E., Calhoun D.A., 2014; Sinnott S.-J. et al., 2017; Armario P. et al., 2017).

Під час обстеження таких пацієнтів важливо виключити псевдорезистентність і звернути увагу на прихильність до лікування.

Можливі причини псевдорезистентності:

- неправильна процедура вимірювання тиску;
- «офісна» гіпертензія, або гіпертензія білого халата;
- недостатня зміна способу життя (ожиріння, зловживання алкоголем, надмірне вживання кухонної солі, куріння, гіподинамія).

Крім того, варто звернути увагу на ліки, котрі приймає пацієнт, окрім антигіпертензивних препаратів. До засобів, які можуть впливати на резистентність до лікування АГ, належать нестероїдні протизапальні препарати, пероральні контрацептиви, глюкокортикоїди тощо.

Серед вторинних причин резистентної АГ найпоширенішою є синдром обструктивного апное сну (Pedrosa R.P. et al., 2011).

Доповідач навів схему менеджменту хворих на резистентну АГ, запропоновану Американською асоціацією серця (Carey R.M. et al., 2018), що полягає в упровадженні декількох кроків:

1-й крок: виключити псевдорезистентність, переконатися в належній прихильності пацієнта до лікування та вплинути на спосіб життя.

2-й крок: оптимізувати дози тіазидних діуретиків або замінити останні на тіазидоподібні, а саме на ХТД або індапамід.

Чому саме ХТД? У вже згаданому дослідженні ALLHAT серед усіх учасників 14 684 хворих відповідали критеріям резистентної АГ. За 2 роки спостереження з'ясувалося, що в пацієнтів, які приймали ХТД, був менший ризик розвитку резистентної до лікування АГ, ніж у хворих із груп БКК та ІАПФ.

3-й крок: призначити блокатор мінералокортикоїдних рецепторів – спіронолактон або еплеренон.

4-й крок: додати до схеми лікування ББ.

5-й крок: застосування вазодилаторів.

Наприкінці доповіді Юрій Миколайович зазначив, що на українському фармацевтичному ринку з'явився лікарський засіб Таклор таблетки, по 25 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум», – перший вітчизняний монопрепарат із молекулою ХТД.

Таклор – це тіазидоподібний діуретик, який діє до 72 год; не лише має діуретичний ефект, а й чинить пряму судинорозширювальну дію. Таклор має виражений антигіпертензивний ефект і забезпечує стабільний контроль тиску, в т. ч. за резистентної АГ.

Підготувала **Наталія Нечипорук**