

УДК 616.12-008.331.1:616-08-035

М. М. ДОЛЖЕНКО¹, В. А. НЕСУКАЙ¹, С. А. БОНДАРЧУК¹, О. В. ШЕРШНЬОВА²/Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна¹
Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна²/

Комбінована антигіпертензивна терапія за рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC 2018)

Резюме

У статті з позицій доказової медицини розглядається питання вибору антигіпертензивної терапії для пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та коморбідними станами. Визначено рівні нормального артеріального тиску (АТ) та критерії класифікації АГ за ступенем і стадією захворювання. Висвітлено питання стосовно факторів ризику АГ. Розглянуто показники артеріального тиску, отримані при офісному та домашньому вимірюваннях. Враховуючи внесок емоційного фактора в розвиток та становлення АГ, наголошено на обов'язковій необхідності модифікації способу життя, яка може запобігти переходу з високого нормального АТ в АГ 1 ступеня.

Наголошено, що згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2018 року монотерапія антигіпертензивними препаратами рекомендована лише пацієнтам з низьким кардіоваскулярним ризиком при 1 стадії АГ або особам, яким виповнилося 80 років. Розглянуто класи антигіпертензивних препаратів та їх поєднання. Наведено аргументи на користь призначення фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів. На прикладі комбінації еналаприлу з індапамідом наведено докази переваги комбінованої антигіпертензивної терапії та можливості, за необхідності, корекції дози компонентів самим пацієнтом. Така корекція можлива завдяки наявності в продажі комбінованих антигіпертензивних лікарських засобів з окремим вмістом кожного препарату.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, фіксовані комбінації

Впродовж останніх п'яти років вийшло кілька клінічних настанов: клінічна настанова з АГ Європейського товариства з гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2013 ESH/ESC), клінічна настанова Американського товариства гіпертензії і Міжнародного товариства з гіпертензії (2013 ASH/ISH), керівництво з ведення дорослих пацієнтів з високим артеріальним тиском (JNC 8) та останні рекомендації ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA 2017 року з профілактики, виявлення, оцінки та лікування підвищеного артеріального тиску у дорослих. У цих настановах рекомендують поступове зниження верхньої межі нормального артеріального тиску (АТ) та зміну підходів стосовно ведення пацієнтів з підвищеним АТ [1–3].

Уперше нові рекомендації ESH/ESC з ведення пацієнтів з АГ 2018 року були оприлюднені на Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії в червні 2018 року.

Класифікація артеріальної гіпертензії та стратифікація серцево-судинного ризику в 2018 році

Як і раніше, есенціальну артеріальну гіпертензію, залежно від рівня АТ та ураження органів-мішеней, поділяють на ступені та стадії. Ступінь АГ залежить від величини відхилення АТ від його нормального значення (табл. 1).

В Європейських рекомендаціях ESH/ESC з ведення хворих на

АГ 2018 року цільовим рівнем АТ визначено рівень, менший за 130/85 мм рт. ст. [4].

Також в Європейських рекомендаціях з артеріальної гіпертензії 2018 року залежно від цифр АТ визначено ступені АГ.

Що нового є в класифікації? Привертає увагу той факт, що до стадії 2 віднесено безсимптомні ураження органів-мішеней, хронічну хворобу нирок 3 ст. або цукровий діабет без ураження органів, а вже до стадії 3 (стійка хвороба) віднесено симптоматичні (клінічні прояви) ураження серцево-судинної системи, хронічну хворобу нирок більше 4 ст. та цукровий діабет з ураженням органів-мішеней.

В Європейських рекомендаціях 2018 року з'явилися також зміни і у визначенні факторів кардіоваскулярного ризику. До існуючих факторів ризику додано частоту серцевих скорочень понад 80 за 1 хв.

Факторами кардіоваскулярного ризику визнані наступні:

Демографічні характеристики та лабораторні показники

- Стать (чоловіки > жінки);
- Вік;
- Куріння – курить чи курил у минулому;
- Загальний рівень холестерину та ЛПНЩ;
- Підвищений рівень сечової кислоти;
- Цукровий діабет;
- Надмірна вага чи ожиріння;
- Передчасні серцево-судинні захворювання у родичів (чоловіки у віці до 55 років та жінки у віці до 65 років);
- Рання гіпертензія у батьків або родичів;

Таблиця 1. Класифікація артеріальної гіпертензії за рівнем артеріального тиску, наявністю факторів кардіоваскулярного ризику, ураженням органів-мішеней та/або наявністю супутніх захворювань

Стадії АГ	Інші фактори ризику, ураження органів-мішеней або захворювання	АТ (мм рт. ст.), ступінь			
		високий нормальний сАТ 130–139, дАТ 85–89	1 ступінь сАТ 140–159, дАТ 90–99	2 ступінь сАТ 160–179, дАТ 100–109	3 ступінь сАТ ≥ 180, дАТ ≥ 110
Стадія 1 (не ускладнена)	Відсутні фактори ризику	Низький ризик	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
	1 або 2 фактори ризику	Низький ризик	Помірний ризик	Помірно-високий ризик	Високий ризик
	≥ 3 факторів ризику	Низький-помірний ризик	Помірно-високий ризик	Високий ризик	Високий ризик
Стадія 2 (безсимптомна хвороба)	Ураження органів-мішеней (гіпертензивні поліорганні ураження), ХХН 3 ст. або ЦД без ураження органів	Помірно-високий ризик	Високий ризик	Високий ризик	Високий – дуже високий ризик
Стадія 3 (стійка хвороба)	Симптоматичні ССЗ, ХХН ≥ 4 ст., або ЦД з ураженням органів	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

- Ранній початок менопаузи;
- Малорухливий спосіб життя;
- Психосоціальні та соціально-економічні фактори;
- Частота серцевих скорочень (значення у спокої > 80 ударів за хвилину);
- Підвищений рівень сечової кислоти.

Тактика ведення хворого на артеріальну гіпертензію

Подальша стратегія ведення пацієнтів залежить від виявленої рівня АТ, наявності факторів кардіоваскулярного ризику та супутніх захворювань, а також від віку пацієнтів. Європейські рекомендації з ведення пацієнтів із АГ 2018 року визначають необхідність початку лікування АГ при офісному значенні АТ >140/90 мм рт. ст., крім пацієнтів старше 80 років (табл. 2).

Особливостями Європейських рекомендацій з ведення пацієнтів з АГ 2018 року є також нові цільові діапазони АТ при лікуванні осіб з коморбідними захворюваннями (табл. 3).

Такі цільові діапазони дають змогу краще ідентифікувати рекомендовану верхню межу АТ та нижню межу безпеки при лікуванні АГ відповідно до віку пацієнта при коморбідних захворюваннях.

Ведення пацієнтів з АГ передбачає як медикаментозне лікування, так і обов'язкову модифікацію способу життя та вплив

на модифіковані фактори кардіоваскулярного ризику. Рекомендований початок лікування та методи впливу для зниження АТ при різних рівнях початкового офісного АТ наведені в таблиці 4.

Доказова медицина в застосуванні антигіпертензивної терапії

В Європейських рекомендаціях з ведення пацієнтів з АГ 2018 року перевага надається поєднанню кількох лікарських засобів в одній таблетці (табл. 5). Такий підхід передбачає:

Таблиця 2. Порогове значення офісного артеріального тиску для початку лікування

Вікові групи	Порогове значення офісного сАТ (мм рт. ст.)					Порогове значення дАТ (мм рт. ст.)
	АГ	+ ЦД	+ ХХН	+ ІХС	+ інсульт / ТІА	
18–65 років	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 90
65–79 років	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 90
≥ 80 років	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 90
Порогове значення дАТ (мм рт. ст.)	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90	

Таблиця 3. Рівень артеріального тиску залежно від коморбідних станів у хворих на артеріальну гіпертензію

Вікові групи	Цільовий діапазон лікування офісного АТ (мм рт. ст.)					Цільовий діастолічний діапазон при лікуванні (мм рт. ст.)
	АГ	+ ЦД	+ ХХН	+ ІХС	+ інсульт/ТІА	
18–65 років	Цільовий до 130 або нижче, при переносимості Не < 120	Цільовий до 130 або нижче, при переносимості Не < 120	Цільовий <140 до 130, при переносимості	Цільовий до 130 або нижче, при переносимості Не < 120	Цільовий до 130 або нижче, при переносимості Не < 120	< 80 до 70
65–79 років	Цільовий < 140 до 130, при переносимості	Цільовий < 140 до 130, при переносимості	Цільовий < 140 до 130, при переносимості	Цільовий < 140 до 130, при переносимості	Цільовий < 140 до 130, при переносимості	< 80 до 70
≥ 80 років	Цільовий <140 до 130, при переносимості	Цільовий <140 до 130, при переносимості	Цільовий <140 до 130, при переносимості	Цільовий <140 до 130, при переносимості	Цільовий <140 до 130, при переносимості	< 80 до 70
Цільовий діастолічний діапазон при лікуванні (мм рт. ст.)	< 80 до 70	< 80 до 70	< 80 до 70	< 80 до 70	< 80 до 70	

Таблиця 4. Стратегія ведення хворого на артеріальну гіпертензію залежно від рівня артеріального тиску

Високий нормальний АТ 130–139/85–89	1 ступінь АГ АТ 140–159 / 90–99 мм рт. ст.	2 ступінь АГ АТ 160–179 / 100–109 мм рт. ст.	3 ступінь АГ АТ ≥180 / 110 мм рт. ст.
Модифікація способу життя	Модифікація способу життя	Модифікація способу життя	Модифікація способу життя
Розглянути антигіпертензивну терапію у пацієнтів з високим ризиком ССЗ, особливо з ІХС *)	Негайне лікування антигіпертензивними препаратами пацієнтів з високим або дуже високим ризиком серцево-судинних захворювань, захворюваннями нирок або ураженням органів-мішеней	Негайна медикаментозна терапія у всіх пацієнтів	Негайна медикаментозна терапія у всіх пацієнтів
	Лікування антигіпертензивними препаратами пацієнтів з низько-помірним ризиком без серцево-судинних захворювань, з захворюванням нирок або ураженням органів-мішеней після 3–6 місяців модифікації способу життя при відсутності контролю АТ *	Досягти контролю АТ протягом 3 місяців	Досягти контролю АТ протягом 3 місяців

Примітка. * – нововведення в Європейських рекомендаціях з ведення пацієнтів з АГ 2018 року в порівнянні з попередніми рекомендаціями.

Таблиця 5. Лікарські засоби, рекомендовані до застосування у хворих на артеріальну гіпертензію

Рекомендації	Клас	Рівень
Серед усіх антигіпертензивних препаратів, інгібітори АПФ, БРА, бета-блокатори, АК та діуретики (тіазиди та тіазидоподібні засоби, такі як хлорталідон та індапамід) продемонстрували ефективне зниження АТ і відсутність поширених побічних ефектів у рандомізованих клінічних дослідженнях і, отже, вони є основою антигіпертензивної стратегії лікування	I	A
Комбіноване лікування рекомендується для більшості пацієнтів з АГ як початкова терапія. Переважні комбінації повинні включати блокатор РААС (інгібітор АПФ або БРА) з АК або сечогінним засобом. Інші комбінації з п'яти основних класів можуть використовуватися	I	A
Рекомендується поєднувати бета-адреноблокатори з будь-яким іншим основним класом лікарських засобів, коли існують певні клінічні ситуації, наприклад, стенокардія у пацієнтів після інфаркту міокарда, серцева недостатність або необхідність контролю серцевого ритму	I	A
Рекомендується ініціювати антигіпертензивну терапію комбінацією з двох лікарських засобів, переважна стратегія – в 1 таблетці. Виняток становлять літні пацієнти та пацієнти з незначним підвищенням АТ та з АГ 1 ступеня (особливо, якщо сАТ становить <150 мм рт. ст.)	I	B
У випадках недостатнього контролю АТ за допомогою комбінації з двох лікарських засобів рекомендується збільшувати комбінацію до трьох лікарських засобів: зазвичай блокатор РААС + АК + тіазидний / тіазидоподібний діуретик, переважна стратегія – в 1 таблетці	I	A
У випадках відсутності контролю АТ за допомогою комбінації з трьох лікарських засобів рекомендується інтенсифікувати лікування шляхом додавання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів або (при непереносимості) інших діуретиків, таких як амілорид, або більш високих доз інших діуретиків, бета-блокаторів чи додаванням альфа-блокаторів	I	B
Поєднання двох блокаторів РААС не рекомендується	III	A

- переважне застосування комбінованої терапії двома препаратами на початку лікування, яке рекомендується для більшості пацієнтів з АГ;
- стратегію лікування однією таблеткою при АГ з бажаним використанням комбінації ЛЗ для більшості пацієнтів;
- спрощені алгоритми лікування ЛЗ з переважним використанням інгібіторів АПФ або БРА в поєднанні з АК та тіазидними/тіазидоподібними діуретиками як основна стратегія лікування для більшості пацієнтів, та з використанням бета-блокаторів при конкретних показаннях.

Фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів завжди раціональні, оскільки до їх складу входять засоби з різним механізмом дії, які чинять адитивну (або синергійну) антигіпертензивну дію, у дозах, визначених на підставі спеціальних досліджень.

До безперечних переваг фіксованих комбінацій належать:

1) простота призначення і зручність для хворого і лікаря, а також простота титрування, що підвищує прихильність хворого до лікування;

2) потенціювання антигіпертензивного ефекту за рахунок поєднання препаратів з різними механізмами дії (адитивний або синергійний ефект), що дозволяє краще контролювати артеріальний тиск у хворих з недостатньою відповіддю на один із компонентів;

3) ослаблення побічних ефектів завдяки взаємній нейтралізації небажаних ефектів, а також за рахунок використання більш низької дози одного або обох компонентів;

4) зменшення вартості лікування, завдяки тому, що вартість комбінованих препаратів зазвичай менша, ніж вартість компонентів, що прописуються окремо.

Чому рекомендовано починати лікування артеріальної гіпертензії з комбінованої терапії в одній таблетці?

Слід зазначити, що в рекомендаціях наголошено на необхідності починати лікування АГ з комбінованої політаблетки: два або три препарати в одній таблетці. Стратегія комбінації антигіпертензивних препаратів у більшості пацієнтів та поєднання 2–3 антигіпертензивних препаратів в одній таблетці ґрунтується на наступному.

- Досягається більш виражене зниження АТ, навіть у порівнянні з максимальною дозою монотерапії.
- Зменшується неоднорідність відповіді різних пацієнтів з АГ на антигіпертензивні препарати при початковій терапії.
- Визначається чіткіший взаємозв'язок між призначеною дозою і рівнем зниження АТ, порівняно з монотерапією, та більш передбачувана реакція зниження АТ при подальшому титруванні комбінованого антигіпертензивного ЛЗ.

- Відсутність або незначне збільшення ризику епізодів гіпотензії (навіть при АГ 1 стадії).
- Частіше зберігається контроль АТ через 1 рік внаслідок:
 - кращого дотримання режиму лікування;
 - меншої інерції лікарського мислення.
- Зниження кількості кардіоваскулярних подій (доведено при АГ 1 стадії в дослідженні HOPE-3).

Таким чином, комбінована терапія і терапія комбінованими антигіпертензивними лікарськими засобами показана більшості пацієнтів, оскільки вона покращує прихильність до лікування завдяки простішому і зручнішому алгоритму лікування, що підтверджено її більш широким застосуванням.

Коли можна застосовувати монотерапію?

При ініціюванні лікування у вигляді монотерапії пропонується:

- збільшення дози при первинній монотерапії;
- заміна монотерапії при уважному ступінчастому веденні пацієнта («Stepped-care»), а саме: монотерапія з подальшим додаванням інших препаратів при недостатньому контролі АТ.

Монотерапія рекомендована тільки пацієнтам з низьким кардіоваскулярним ризиком 1 стадії АГ або особам старечого віку (≥80 років).

Не слід розпочинати комбіновану антигіпертензивну терапію у випадках:

- коли початковий АТ знаходиться у високо-нормальному діапазоні;
- у пацієнтів старших вікових груп в зв'язку з можливістю різкого зниження АТ.

Які класи антигіпертензивних препаратів рекомендовано застосовувати для лікування артеріальної гіпертензії?

Як зазначалось вище, при лікуванні АГ в арсеналі лікаря залишаються всі попередні класи лікарських засобів, оскільки вони довели здатність знижувати АТ, зменшувати кількість кардіоваскулярних подій у плацебо-контрольованих дослідженнях, їм притаманна достатня еквівалентність зі зниження кардіоваскулярної та загальної захворюваності / смертності, а також доведено, що позитивні зміни пов'язані переважно з безпосереднім зниженням АТ. Ці висновки були оголошені в попередніх рекомендаціях і впродовж останнього часу були знову підтверджені проведеними мета-аналізами.

Це п'ять основних класів: блокатори РААС (інгібітори АПФ та БРА), дигідропіридинові антагоністи кальцію; тіазидні та тіазидоподібні діуретики, бета-адреноблокатори. При цьому зазначається, що бета-адреноблокатори слід призначати у певних клінічних ситуаціях, а комбінація двох блокаторів РААС (інгібітора АПФ та БРА) шкідлива.

При недостатньому контролі або недосягненні цільового рівня АТ можна додатково призначати інші антигіпертензивні ЛЗ, зокрема антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон,

еплеренон), альфа-адреноблокатори (доксазозин), антигіпертензивні препарати центральної дії (моксонідин), антигіпертензивні препарати з комбінованим механізмом дії (урапідил).

Схеми вибору антигіпертензивного лікування пацієнтам з АГ залежно від додаткового захворювання, відповідно до Європейських рекомендацій з ведення пацієнтів із АГ 2018 року, наведено в таблиці 6.

Як видно з даних, наведених у таблицях, ІАПФ входять до складу всіх комбінацій для лікування АГ і ми маємо багатий вибір блокаторів РААС, зокрема – й ІАПФ. Але який ІАПФ найдоступніший для українських хворих, має найнадійнішу доказову базу та найменшу кількість ускладнень і побічних реакцій? Це важливе питання сучасної медицини у період реформування та реімбурсації.

Сьогодні всі лікарі знайомі з даними про велику наукову доказову базу щодо застосування еналаприлу хворим на АГ, навіть поєднану з такими захворюваннями як ураження нирок, цукровий діабет, ІХС.

Таблиця 6. Стратегії призначення антигіпертензивного лікування при ізолюванні АГ та коморбідних станах

Стратегія призначення ЛЗ при АГ + ІХС	Стратегія призначення ЛЗ при АГ + ХХН
<p>1. Призначати в 1 таблетці. Починати лікування комбінацією з 2 ЛЗ. Інгібітор АПФ або БРА + АК або бета-блокатор. Або бета-блокатор + діуретик. Розглянути монотерапію у групі низького ризику АГ 1 ступеня або у літніх пацієнтів (> 80 років) або ослаблених пацієнтів.</p> <p>2. Призначати в 1 таблетці. Другий крок. Потрійна комбінація ЛЗ. Три ЛЗ з вищезгаданого. Розглянути початок терапії, коли систолічний АТ ≥ 130 мм рт. ст. у пацієнтів з високим ризиком виникнення серцево-судинних захворювань.</p> <p>3. 2 таблетки. Третій крок. Потрійна комбінація ЛЗ + спіронолактон або інший ЛЗ. Резистентна АГ. Додати спіронолактон (25–50 мг) або інший діуретик, альфа-блокатор або бета-блокатор. Розглянути направлення до спеціалізованого центру для подальшого обстеження.</p>	<p>1. Призначати в 1 таблетці. Починати лікування комбінацією з 2 ЛЗ. Інгібітор АПФ або БРА + АК. Або інгібітор АПФ або БРА + діуретик (або петльовий діуретик). Розглянути бета-блокатори на будь-якому етапі, коли є певні критерії для їх використання, наприклад серцева недостатність, стенокардія, перенесений ІМ, фібриляція передсердь або у молодих жінок, які мають або планують вагітність.</p> <p>2. Призначати в 1 таблетці. Другий крок. Потрійна комбінація ЛЗ. Інгібітор АПФ або БРА + АК + діуретик (або петльовий діуретик).</p> <p>3. 2 таблетки. Третій крок. Потрійна комбінація ЛЗ + спіронолактон або інший ЛЗ. Резистентна АГ. Додати спіронолактон (25–50 мг) або інший діуретик, альфа-блокатор або бета-блокатор.</p>

Стратегії призначення ЛЗ при неускладненій АГ
<p>1. Призначати в 1 таблетці. Починати лікування комбінацією з 2 ЛЗ. Інгібітор АПФ або БРА + АК або діуретик. Розглянути монотерапію у групі низького ризику АГ 1 ступеня, або у літніх пацієнтів (> 80 років), або у ослаблених пацієнтів.</p> <p>2. Призначати в 1 таблетці. Другий крок. Потрійна комбінація ЛЗ. Інгібітор АПФ або БРА + АК + діуретик.</p> <p>3. 2 таблетки. Третій крок. Потрійна комбінація ЛЗ + спіронолактон або інший ЛЗ. Резистентна АГ. Додати спіронолактон (25–50 мг) або інший діуретик, альфа-блокатор або бета-блокатор. Розглянути направлення до спеціалізованого центру для подальшого обстеження</p>

Стратегія призначення ЛЗ при АГ + тахікардія та знижена ФВ	Стратегія призначення ЛЗ при АГ + ФП
<p>1. Початок терапії. Інгібітор АПФ або БРА + діуретик (або петльовий діуретик) + бета-блокатор.</p> <p>2. Крок 2. Інгібітор АПМ або БРА + діуретик (або петльовий діуретик) + бета-блокатор + антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів</p>	<p>1. Починати лікування комбінацією з 2 ЛЗ. Інгібітор АПФ або БРА + бета-блокатор або недигідропіридиновий АК. Або бета-блокатор + АК*).</p> <p>2. Крок 2. Потрійна терапія. Інгібітор АПФ або БРА + бета-блокатор + дигідропіридиновий АК або діуретик. Або бета-блокатор + дигідропіридиновий АК + діуретик</p>

Яку доказову базу із застосування еналаприлу ми маємо?

У дослідженні CATCH у хворих з АГ і гіпертрофією ЛШ прийом антагоніста рецепторів ангіотензину II кандесартану в дозі 8–16 мг/добу або еналаприлу в дозі 10–20 мг/добу супроводжувався однаковим зниженням артеріального тиску. При цьому через 24 тижні достовірно зниження індексу маси міокарда ЛШ у групі кандесартану зареєстровано у 30 % пацієнтів, у групі еналаприлу – у 25 %, а через 48 тижнів – у 36 і 30 % відповідно [5]. У дослідженні PRESERVE у хворих з АГ і гіпертрофією ЛШ прийом еналаприлу по 20 мг один раз на добу (у 59 % в комбінації з гідрохлортиазидом) не тільки забезпечував статистично значуще зниження артеріального тиску, а й супроводжувався зменшенням гіпертрофії ЛШ. Застосування такої терапії протягом року в 56 % випадків приводило до нормалізації ІММ ЛШ [6].

У 5-річному дослідженні вивчали вплив еналаприлу на вираженість гіпертрофії ЛШ і дисперсію інтервалу QT у хворих з АГ і гіпертрофією ЛШ. При досягненні і підтриманні нормального рівня артеріального тиску було виявлено достовірно зниження ІММ ЛШ на 39 % ($p < 0,001$), поліпшення його скорочувальної здатності у вигляді збільшення ФВ ($p < 0,05$), а також достовірно зменшення дисперсії інтервалу QT, що, крім зниження ризику розвитку ХСН, може супроводжуватися зниженням ризику розвитку шлуночкових аритмій і поліпшенням загального клінічного прогнозу [7].

Добре відоме дослідження SOLVD, в якому була доведена ефективність еналаприлу, порівняно з плацебо, при ХСН у пацієнтів з ФВ < 35 %. Середня тривалість спостереження становила 3,5 року.

У групі еналаприлу спостерігали достовірно зниження смертності, причому переважно за рахунок впливу на симптоматику ХСН. При ретроспективному аналізі цього дослідження в групі хворих, які приймали еналаприл, цукровий діабет розвинувся тільки у 5,9 %, в групі плацебо – у 22,4 % ($p < 0,05$) [8].

У дослідженні CONSENSUS I взяли участь 253 пацієнти (середній вік 70 років, жінок 30 %) з тяжкою ХСН (IV клас за шкалою NYHA). Через 6 місяців лікування в групі еналаприлу спостерігалось зниження смертності на 40 %, порівняно з групою плацебо ($p = 0,002$), що відповідало зниженню смертності на 31 % на рік ($p = 0,001$). До кінця дослідження зниження ризику смерті в групі еналаприлу склало 27 % ($p = 0,003$) [9].

При призначенні еналаприлу у дослідженні PRACTICAL протягом перших 24 годин від початку розвитку ІМ ФВ збільшувалася на 45–47 % ($p = 0,005$) [10].

Але за сучасними рекомендаціями ми маємо вибирати комбінацію антигіпертензивних препаратів.

Найчастіше в загальній практиці використовують поєднання діуретичних препаратів з ІАПФ. Але який діуретик є сучасним, дослідженим та безпечним при коморбідних станах у хворих з АГ? Таким діуретиком є індапамід, його великий потенційний вплив на профілактику інсульту підтверджений у багатьох дослідженнях. При застосуванні 2,5 мг індапаміду в дослідженні PATS у 29 % хворих з АГ вдалося запобігти інсульту, порівняно з групою плацебо [11].

Прикладом вдалого призначення комбінації еналаприлу з індапамідом (Ензікс дуо) є додаткове дослідження до EUROASPIRE

IV, в якому виявлено достовірне збільшення кількості пацієнтів з АГ і цукровим діабетом, які досягли цільового рівня АТ 140/85 мм рт. ст. на тлі застосування Ензікс дуо при вимірюванні офісного АТ, порівняно з лікуванням довільними комбінаціями подібних молекул. Зокрема, у 78 % пацієнтів, які отримували Ензікс дуо, вдалося досягти цільового рівня артеріального тиску, порівняно з 57 % пацієнтів контрольної групи ($p = 0,0423$), а при домашньому моніторингу АТ протягом 60 днів – у 84 %, що свідчить не тільки про важливий внесок емоційного чинника в розвиток АГ, а й про ефективність самої методики домашнього вимірювання артеріального тиску для оцінки середнього рівня АТ протягом 60 днів [12].

Чому варто застосовувати комбінацію антигіпертензивних препаратів на одній пластинці?

Коли два антигіпертензивних препарати знаходяться на одній пластинці, то хворий може вибрати медикаментозний препарат залежно від рівня артеріального тиску.

Наприклад, у препараті Ензікс Дуо на пластинці знаходиться ІАПФ еналаприл в дозі 10 мг і поряд – тiazидоподібний діуретик індапамід.

Який додатковий ефект отримує хворий при застосуванні комбінованої терапії на одній пластинці?

Відомо, що внаслідок змін атмосферного тиску артеріальний тиск у пацієнтів також змінюється. Пацієнт має додаткову можливість при нижчому рівні артеріального тиску зменшити дозу антигіпертензивних ліків під контролем АТ або ж додатково прийняти ліки при підвищенні АТ, причому він бачить, що він прийняв, на пластинці.

Загалом лікарям, які надають допомогу пацієнтам з АГ, необхідно проводити наполегливу роботу з пацієнтами та їхніми родичами щодо модифікації способу життя та необхідності постійного контролю АТ, поступового досягнення його цільових рівнів. Особливу увагу слід приділяти роз'яснювальній роботі при відсутності у пацієнтів симптомів захворювання, наявності підвищеного рівня АТ. І важлива роль у цьому, як зазначено в Європейських рекомендаціях з АГ 2018 року, належить лікарям первинної ланки сімейної медицини.

Список використаної літератури

1. Joint National Committee 8 report: How it differ from JNC 7 // International Journal of Applied Basic Medical Research. – 2014. – No. 4 (2). – P. 61–62.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. – 2013. – No. 34. – P. 2159–2219.
3. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Hypertension. – 2018. – Vol. 71, No. 6. – P. 13–115.
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, Issue 33. – P. 3021–3104.
5. CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study / C. Cuspidi, M. L. Muiesan, L. Valagussa [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – No. 20 (11). – P. 2293–2300.
6. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy



ЕНЗИКС®

ЕНЗИКС® дуо Ензикс дуо Еналаприл 10 мг №30 + індапамід 2,5 мг №15

ЕНЗИКС® дуо форте Ензикс дуо форте Еналаприл 20 мг №30 + індапамід 2,5 мг №15



СУЧАСНА КЛАСИКА комбінованої терапії артеріальної гіпертензії

еналаприл
10 мг

індапамід
2,5 мг

еналаприл
10 мг

ранок

вечір



ЕНЗИКС® дуо

- Доведена ефективність¹
- Зручність у застосуванні
- Економічно вигідна терапія¹



¹ Ю.М. Сренко, Г.Д. Радевичи. Еналаприл плюс індапамід при лікуванні артеріальної гіпертензії: Оцінка ефективності та безпеки раціональної фармакотерапії. Застосування нефіксованої комбінації еналаприлу і індапаміду [Ензикс®]. Українське часопис. – 2007. №3 (59) V.111.

Інформація призначена для медичних закладів та лікарів.

Перед призначенням уважно ознайомьтесь з повною інструкцією до застосування препарату.

Склад:

Зміст упаковки: еналаприлу малеату; індапамід;

1 таблетка більшого розміру містить еналаприлу малеату 10 мг або 20мг; допоміжні речовини

1 таблетка, покрита плівковою оболонкою, меншого розміру містить індапамід 2,5 мг; та допоміжні речовини

Фармакоперевітнічна група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Еналаприл і діуретик. Код АТХ С09В А02. Показання.

Артеріальна гіпертензія. Протипоказання. Підвищена чутливість до еналаприлу, до будь-якої допоміжної речовини чи до будь-якого іншого інгібітору АПФ. Наявність в

анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного із застосуванням інгібітору АПФ. Підвищена чутливість до індапаміду, інших сульфонамідів або до будь-яких

допоміжних речовин; тяжка ниркова недостатність; печінкова енцефалопатія або тяжке порушення функції печінки; гіпокаліємія. Побічні реакції. Запаморочення;

гіпотензія; дилатативна кардіопатія; запор, сухість у роті, алергічні реакції та інші.

Більш детальна інформація у повній інструкції до застосування препарату.

РП/UA/4162/01/01; UA/4162/01/02

STADA

- and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (preserve) trial / R. B. Devereux, V. Palmieri, N. Sharpe [et al.] // *Circulation*. – 2001. – No. 104 (11). – P. 1248–1254.
7. The Effect of Nisoldipine as Compared with Enalapril on Cardiovascular Outcomes in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes and Hypertension / O. Raymond, M. D. Estacio, W. Barrett [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – No. 338. – P. 645–652.
 8. The SOLVD Investigators. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – No. 325. – P. 293–302.
 9. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // *N. Engl. J. Med.* – 1987 – No. 316 (23). – P. 1429–1435.
 10. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the «PRACTICAL» study) / S. G. Foy, I. G. Crozier, J. G. Turner [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – No. 73 (16). – P. 1180–1186.
 11. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 1995. – No. 108 (9). – P. 710–717.
 12. Ткаченко В. І. Аналіз медичного стану пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та його впливу на розвиток ускладнень / В. І. Ткаченко, Б. М. Маньковський, М. М. Долженко // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2014. – № 8. – С. 18–24.

Резюме

Комбинируванна антигіпертензивна терапія згідно рекомендацій Європейського товариства по гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC 2018)

М. Н. Долженко¹, В. А. Несукай¹, С. А. Бондарчук¹, О. В. Шершнієва²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

²Запорозький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

В статті з позицій доказової медицини розглянуті питання вибору антигіпертензивної терапії для пацієнтів з АГ і коморбідними станами. Визначені рівні нормального АД і критерії класифікації АГ за ступенем і стадією захворювання. Розглянуто питання факторів ризику АГ. Розглянуті величини АД при офісному і домашньому вимірюванні. Враховуючи внесок емоційного фактора в розвиток і становлення АГ, зроблено акцент на обов'язковій необхідності модифікації способу життя, яка може попередити перехід з високого нормального АД в АГ 1 ступеня.

Вказано, що в відповідності з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2018 року монотерапія антигіпертензивними препаратами рекомендована тільки пацієнтам з низьким кардіо-васкулярним ризиком при 1 стадії АГ або людям, які досягли 80 років. Розглянуті класи антигіпертензивних препаратів і їх комбінації. Приведені аргументи на користь призначення фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів. На прикладі комбінації еналаприлу з індапамідом доведено перевагу комбінованої антигіпертензивної терапії і можливості, в разі необхідності, корекції дози компонентів непрямою дією пацієнтом. Така корекція можлива завдяки наявності в продажі комбінованих антигіпертензивних лікарських засобів з окремим вмістом кожного препарату.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, фіксовані комбінації

Summary

Combined antihypertensive therapy according to the guidelines of European Society of Hypertension and European Society of Cardiology (ESH/ESC 2018)

M. M. Dolzhenko¹, V. A. Nesukai¹, S. A. Bondarchuk¹, O. V. Shershneova²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

In the article the issue of the choice of antihypertensive therapy for patients with hypertension and comorbid pathology is considered from the standpoint of evidence-based medicine. The levels of normal blood pressure and classification criteria of hypertension according to the degree and stage of the disease were determined. A special attention is devoted to the risk factors of hypertension. The levels of office and home blood pressure measurement were analyzed. Taking into account the contribution of the emotional factor to the development and development of hypertension, emphasis has been placed on the obligatory necessity of lifestyle modification, which may prevent the transition from a high normal blood pressure to hypertension of 1 stage.

It was emphasized that according to the recommendations of the European Society of Cardiology in 2018, monotherapy with antihypertensive drugs is recommended only for patients with a low cardiovascular risk at 1 stage of hypertension or persons who have turned 80 years old. The classes of antihypertensive drugs and their combination with each other are considered. The arguments in favor of the appointment of fixed combinations of antihypertensive drugs are given. The advantage of combined antihypertensive therapy and the possibility of the dose adjusting of components by the patient himself for example of the combination of enalapril with indapamide is proven. Such correction is possible due to the availability on sale of combined antihypertensive drugs with a separate content of each drug.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive treatment, fixed combinations