

УДК 616.61-008-092:575.117

С. А. БОНДАРЧУК

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

Вибір між фіксованими комбінаціями блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з антагоністом кальцію: що обрати?

Резюме

Проблема лікування артеріальної гіпертензії на сьогоднішній день залишається актуальною, тривають пошуки оптимальних комбінацій препаратів для досягнення цільових рівнів артеріального тиску та профілактики ускладнень. Автор статті проводить докладний аналіз ефективності застосування різних класів антигіпертензивних препаратів, який базується на результатах численних клінічних міжнародних досліджень. Показані переваги комбінованої антигіпертензивної терапії, коли відбувається потенціювання гіпотензивного впливу препаратів, що входять до складу комбінації. А саме це зумовлює високу ефективність комбінованої терапії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, фіксовані комбінації

В Україні захворювання системи кровообігу (СК) займають провідне місце у структурі загальної захворюваності. Вони пов'язані зі збільшенням захворюваності на артеріальну гіпертензію (АГ), ішемічну хворобу серця (ІХС); із захворюваністю і поширеністю атеросклерозу; зі значною первинною інвалідизацією; з високою смертністю в працездатному віці; зі зменшенням тривалості життя населення [1]. За даними ННЦ «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска», серед дорослого населення України в 2016 році захворювання серцево-судинної системи мали 22 303 564 особи (52,4 % від загального населення), серед них 8 177 511 осіб (36,7 %) – працездатного віку. В структурі поширеності та захворюваності відсоток осіб працездатного віку серед усіх дорослих хворих з серцево-судинною патологією найвищим виявився при АГ – 43,9 % і 56,1 %. При ІХС це співвідношення становило 27,8 % і 4,6 %, при цереброваскулярній патології – 23,8 % і 35,7 %, при порушеннях ритму серця – 31,1 % і 38,9 % відповідно [1].

Артеріальна гіпертензія є однією з основних причин смертності та інвалідизації населення, як працездатного віку, так і старших вікових груп, її вважають неінфекційною епідемією ХХ–ХХІ ст. З одного боку, АГ – це значимий і незалежний фактор ризику розвитку інших серцево-судинних захворювань (ССЗ), з іншого – високий ризик розвитку інвалідизуючих ускладнень і смертності діагностують у хворих на АГ навіть при першому ступені підвищення артеріального тиску (АТ). АГ є найважливішим фактором ризику (ФР) таких ССЗ як інфаркт міокарда (ІМ) та мозковий інсульт (МІ), які в основному є причиною високої смертності в нашій країні. Виявлений чіткий зв'язок між підвищенням систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску і частотою кардіологічних ускладнень, багато з яких безпосередньо пов'язані з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій [1, 2]. Підвищення АТ на кожні 20/10 мм рт. ст. вище рівня 115/75 мм рт. ст. асоціюється з подвійним ризиком смерті від ішемічної хвороби серця та інсульту [3]. В Україні близько третини дорослого населення має АГ, а недостатня ефективність лікування цієї хвороби залишається актуальною національною про-

блемою [4–6]. Оскільки розвиток АГ асоціюється з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), блокада цієї системи за допомогою антигіпертензивної терапії здатна привести до зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) [7].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Національними рекомендаціями з профілактики та лікування АГ, головною метою лікування пацієнтів з підвищеним АТ ось уже впродовж 15 років є досягнення максимального зниження довгострокового ризику серцево-судинної захворюваності та смертності. Досягти її можна за умови дотримання одночасно декількох умов: зниження і збереження показників АТ в діапазоні «цільового рівня», реверсії змін з боку органів-мішеней, ефективного контролю асоційованих клінічних станів і всіх встановлених зворотних факторів ризику [8].

Одним із важливих механізмів розвитку АГ, через який реалізуються пресорні реакції, є симпатoadреналова система. Підвищення симпатичного тонузу призводить до прискорення ритму серця, посилення скорочувальної функції міокарда, підвищення венозного тонузу та збільшення притоку до серця, звуження артеріол і підвищення споживання кардіоміоцитами кисню. Одним із ключових механізмів регуляції АТ є ренін-ангіотензин-альдостеронова система, як циркулююча, так і тканинна. Обидві системи беруть участь у регуляції тонузу судин, тиску в клубочках нирок, реабсорбції натрію і скоротливої функції міокарда. Активація симпатoadреналової системи відіграє важливу роль у розвитку серцево-судинних захворювань. Негативні ефекти гіперкатехоламінемії зумовлені як прямою кардіотоксичною дією, так і порушенням чутливості рецепторного апарату серця до медіаторів симпатичної нервової системи. Надлишкова концентрація норадреналіну сприяє виникненню гіпертрофії міокарда, збільшенню ЧСС, вазоконстрикції периферійних і коронарних судин, порушенню серцевого ритму.

Ефективна антигіпертензивна терапія є одним із найважливіших заходів для зниження серцево-судинного ризику, в тому числі розвитку МІ, ІМ та раптової коронарної смерті. Проте, як і раніше,

проблема полягає в тому, що значна частина пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію, не досягають рекомендованих цільових рівнів АТ [9–10]. В Україні ефективність лікування АГ складає 19 % серед міського населення і тільки 8 % у сільській популяції [1, 6, 11].

Згідно з Європейськими рекомендаціями ESH/ESC з ведення хворих на АГ 2018 року, цільовим рівнем АТ вважають рівень, менший за 130/85 мм рт. ст. [12]. Відповідно до нових рекомендацій, вимірювання артеріального тиску має бути рутинною практикою при огляді пацієнтів. У випадку, якщо артеріальний тиск $\geq 130/85$ мм рт. ст., необхідне підтвердження цих показників в інший день та у домашніх умовах для виключення гіпертензії «білого халата». Також слід пам'ятати про «масковану гіпертензію», коли на прийомі у лікаря тиск тримається в межах норми, але підвищується вдома. Більшості пацієнтів з АГ слід притримуватися цільового рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску нижче 140 та 90 мм рт. ст. відповідно. Надалі, за умови хорошої переносимості, рекомендується зниження АТ до 130/80 мм рт. ст. або нижче (табл. 1).

У рамках епідеміологічних досліджень було продемонстровано підвищення ризику кардіоваскулярних захворювань починаючи із показників 115/75 мм рт. ст., але штучне зниження артеріального тиску нижче 120 мм рт. ст. не продемонструвало значних переваг щодо профілактики ІМ, МІ та смерті з кардіоваскулярних причин [8, 12]. Оновленими особливостями Європейських рекомендацій з ведення пацієнтів з АГ 2018 року є також нові цільові діапазони АТ при лікуванні осіб з коморбідними захворюваннями (табл. 2).

Вказані цільові діапазони дають можливість краще визначити рекомендовану верхню межу АТ та нижню межу безпечності при лікуванні АГ відповідно до віку пацієнта при коморбідних захворюваннях.

На сьогоднішній день, згідно з сучасними рекомендаціями щодо лікування АГ, більшість пацієнтів потребує прийому двох або більше лікарських засобів для досягнення цільових рівнів АТ [8, 12]. Рекомендований початок лікування та методи впливу для зниження АТ на різних рівнях початкового офісного АТ наведені в таблиці 3.

Недоліки ведення хворих з АГ зазвичай асоціюються з неправильним вибором препарату або його дози, відсутністю синергізму дії при використанні комбінації препаратів, а також прихильності пацієнтів до терапії. Комбінована антигіпертензивна терапія дозволяє не тільки більш ефективно контролювати рівень АТ, а й має цілий ряд інших важливих переваг [12, 13]. Зокрема, зменшуються небажані побічні ефекти, підвищується прихильність пацієнтів до лікування, що зрештою дозволяє ефективніше запобігти серцево-судинним ускладненням у хворих з підвищеним рівнем АТ.

Відповідно до Європейських рекомендацій з лікування АГ, до препаратів першої лінії належать діуретики, блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС), антагоністи кальцію, β -адреноблокатори. Досить перспективним є використання комбінації двох препаратів, ефективність кожного з яких при окремому застосуванні була неодноразово підтверджена у великих клінічних дослідженнях. Використання комбінацій препаратів, що блокують ренін-ангіотензинову систему, таких як інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА), з антагоністом кальцію (АК), в тому числі фіксованих, сприяє оптимальній кардіоваскулопротекції і чинить антиангінальну (антиішемічну) дію [8, 12].

За більш ніж 40 років застосування іАПФ стали одним з основних засобів профілактики й лікування найпоширеніших і прогностично несприятливих захворювань серцево-судинної системи – АГ, ІМ, МІ, хронічної серцевої недостатності (ХСН). «Унікальність» іАПФ поля-

Таблиця 1. Порогові значення офісного артеріального тиску для початку лікування

Вікові групи	Порогові 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 2. 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 3. 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 всіх пацієнтів	Негайна медикаментозна терапія всіх пацієнтів
	Лікування антигіпертензивними препаратами пацієнтів з низько-помірним ризиком без серцево-судинних захворювань, з захворюваннями 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.

гає в їх здатності знижувати смертність і продовжувати життя пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Численна доказова база проведених досліджень свідчить про те, що іАПФ позитивно впливають на всі точки серцево-судинного континууму на будь-яких стадіях патологічного процесу. Щорічно перспективні напрямки застосування іАПФ доповнюються новими переліками галузей.

Переваги іАПФ у лікуванні серцево-судинних захворювань вигідно відрізняють їх від інших антигіпертензивних засобів. Ця група препаратів блокує активність РААС і має ангіопротективну, кардіопротективну, нефропротективну, антиатерогенну, протитромботичну дію. Засоби цієї групи здатні знижувати смертність і продовжувати життя пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Блокада РААС приводить до покращення тканинної перфузії, зменшення ремоделювання серця, зниження активності симпатоадреналової системи. Одним із реальних шляхів впливу на ендотеліальну дисфункцію у хворих із серцево-судинними захворюваннями є зміни метаболізму брадикініну. Блокада тканинного (ендотеліального) АПФ інгібіторами АПФ приводить не тільки до зменшення синтезу ангіотензину II (Ang), а й до сповільнення розпаду брадикініну, який негативно впливає на синтез оксиду азоту та гемореологічні показники.

Інгібітори АПФ – численна група препаратів, які відрізняються за потужністю, фармакокінетикою, вибірковістю зв'язування з активними центрами молекули АПФ, розподілом і тканинною вибірковістю, шляхами елімінації, ліпофільністю, тривалістю дії, необхідністю перетворення в активні метаболіти (ліки або проліки). Унікальні властивості серед усіх іАПФ має лізіноприл. Особливістю лізіноприлу є гідрофільність, яка забезпечує йому ряд переваг перед іншими іАПФ тривалої дії: вона запобігає «виходу» препарату в жирову тканину, що дозволяє ефективно використовувати його у пацієнтів з ожирінням. Відсутність печінкового метаболізму робить лізіноприл препаратом вибору у хворих з жировим гепатозом, цирозом печінки та іншою патологією гепатобіліарної системи без корекції доз. Після прийому лізіноприлу максимальна концентрація в плазмі і максимальний антигіпертензивний ефект досягаються через 6–8 годин після прийому препарату. Антигіпертензивний ефект лізіноприлу триває близько 24 годин (28–36 годин). Їх не впливає на біодоступність препарату. Він не піддається пресистемному метаболізму. Пік плазматичної концентрації (C_{max}) настає за 6 годин. Біодоступність варіює від 25 до 50 %. Екскретується нирками в незміненому вигляді за рахунок тубулярної секреції з наступною частковою реабсорбцією.

У найбільшому дослідженні ALLHAT (більше 42 тис. пацієнтів з АГ високого ризику) лізіноприл знижував не тільки рівень АТ, а й ризик розвитку тяжких ускладнень (смерть, мозковий інсульт,

інфаркт міокарда), нових випадків цукрового діабету, і навіть виявився ефективнішим, ніж амлодипін, щодо профілактики розвитку хронічної серцевої недостатності [14].

У дослідженні HYVET-PILOT (пацієнти з АГ віком старше 80 років) також було доведено позитивний вплив лізіноприлу на зниження ризику смертельного і несмертельного інсульту, в якому його ефект склав 39 % [15].

Позитивний вплив лізіноприлу на деякі патофізіологічні механізми, що лежать в основі негативних наслідків гіпертрофії лівого шлуночка (нормалізація функції ендотелію та посилення ендотеліозалежної вазодилатації; стимуляція вивільнення оксиду азоту та простагліцину; цитопротективний ефект; новоутворення капілярів у міокарді; гальмування агрегації тромбоцитів та посилення фібринолітичної активності крові) обумовлюють його ефективність при лікуванні хронічної серцевої недостатності. Результати клінічного дослідження ATLAS дозволили зробити висновок, що тривала терапія лізіноприлом позитивно впливає на виживання на всіх етапах розвитку СН [16–18].

Сприятливий вплив лізіноприлу на зменшення смертності було показано і в дослідженні GISSI-3, в якому лізіноприл призначали в першу добу розвитку гострого ІМ. Загальна кількість пацієнтів, що були включені у дослідження, склала 19 394, час спостереження – 5 років, достовірно зниження ризику смертності пацієнтів в перші 6 тижнів від початку захворювання склало 12 % [19].

Кардіопротективні властивості лізіноприлу були продемонстровані й у дослідженнях ELVERA і SAMPLE [20, 21].

Доведений нефропротективний ефект лізіноприлу у пацієнтів з цукровим діабетом як 1, так і 2 типу. Як свідчать результати дослідження EUCLID, лізіноприл має самостійний нефропротективний ефект, не пов'язаний зі зниженням рівня АТ [19]. У дослідженні BRILLIANT лізіноприл достовірно зменшував екскрецію альбуміну з сечею на 40 % у хворих на ЦД 2 типу проти 8 % при прийомі ніфедипіну ретард [22].

У дослідженні EUCLID також була продемонстрована здатність лізіноприлу знижувати ризик прогресування діабетичної ретинопатії на 50 % [23].

Ефективність лізіноприлу у пацієнтів з АГ і ожирінням була вивчена в багаторівневому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні TROPHY [24].

Підсумовуючи вищеперераховане можна стверджувати, що унікальні властивості лізіноприлу дозволяють з успіхом застосувати його для лікування хворих на АГ з урахуванням наявних факторів ССР і асоційованих клінічних станів: порушення вуглеводного обміну, підвищений індекс маси тіла, ураження нирок, судин очного дна і хронічної серцевої недостатності.

Препарати БРАII вивчені дещо менше, ніж іАПФ, але за останні роки значно посилили свої позиції завдяки накопиченим знаанням, заснованим на доказовій медицині [25]. БРАII через блокаду ангіотензин-1 рецепторів блокують негативну дію АII (незалежно від шляху його синтезу) при збереженні здатності АII взаємодіяти з ангіотензин-2 рецепторами, що забезпечує додатковий органопротективний ефект. Особливо слід зазначити, що у БРА відсутня дія на рівень брадикініну, що значно знижує частоту виникнення небажаних явищ, властивих іАПФ, таких як сухий кашель і ангіоневротичний набряк. Крім того, при застосуванні БРА не відмічається «вислизання» гіпотензивного ефекту, що спостерігається при тривалій терапії іАПФ, коли основним шляхом утворення ангіотензину II стає альтернативний «не АПФ-шлях» з використанням інших ферментів (хімзиди, тоніну або катепсину G). Такі переваги, на додаток до хорошої переносимості БРА, привели до появи численних досліджень.

На сьогодні препарати цього класу достатньо добре вивчені і якнайкраще зарекомендували себе при лікуванні найскладніших кардіологічних пацієнтів. Встановлено, що БРА мають виражені органопротективні ефекти і забезпечують значний регрес ГЛШ і зниження частоти розвитку фібриляції передсердь (ФП) у кардіологічних хворих. У великих клінічних дослідженнях були доведені церебро- і нефропротективні ефекти БРА, нейтральний метаболічний профіль, їх здатність поліпшувати еластичні властивості судин. Крім того, показана здатність сартанів знижувати рівні маркерів запалення, таких як С-реактивний білок (СРБ), молекули адгезії, фактор некрозу пухлин тощо, а також зменшувати фібринолітичну активність крові [26–33].

На сьогодні добре вивченими БРА, які широко використовуються, є лосартан і валсартан, ефективність і безпечність яких при лікуванні пацієнтів високого ризику переконливо доведена у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях.

У дослідженні LIFE за участю пацієнтів з АГ (n=8851) лосартан ефективніше, порівняно з β-блокатором (ББ) атенололом, зменшував ГЛШ, а також знижував ризик появи першого нападу ФП (на 33 % порівняно з атенололом). Незважаючи на однаковий рівень зниження АТ, застосування лосартану в цьому дослідженні виявилось більш ефективним у зниженні серцево-судинної смертності та ризику інсульту у хворих АГ з ФП, порівняно з терапією атенололом. Найпереконливіші позитивні результати лікування лосартаном щодо зниження ризику ФП та інших серцево-судинних подій у дослідженні LIFE були досягнуті у пацієнтів з АГ і суттєвими структурними змінами міокарда, наприклад з вираженою ГЛШ [27].

Велику, порівняно з атенололом, ефективність у впливі на ГЛШ має і валсартан (P. A. Thurmman et al., 1998). У дослідженні VALUE, в якому брали участь 13 760 пацієнтів з АГ, була показана вища результативність даного препарату щодо первинної профілактики ФП, ніж антагоніста кальцію амлодипіну, особливо у пацієнтів з вираженою ГЛШ або СН. Субаналіз результатів цього дослідження продемонстрував зменшення частоти госпіталізацій з приводу хронічної СН в групі валсартану на 19 %, порівняно з відповідним показником у групі амлодипіну, а аналіз ефективності терапії у 5006 пар пацієнтів з однаковим падінням артеріального тиску дозволив також виявити переваги валсартану щодо зменшення частоти деяких серцево-судинних подій [29, 33].

У міжнародному дослідженні Val-HeFT додавання валсартану до стандартної терапії у пацієнтів з ХСН сприяло достовірному зниженню ризику розвитку комбінованої кінцевої точки (на 13,2%), що включала загальну смертність і серцево-судинні події, порівняно з плацебо. Крім того, використання валсартану в даному

дослідженні дозволило знизити ризик розвитку ФП у пацієнтів з ХСН на 37 %. У ході вивчення даних дослідження Val-HeFT були проаналізовані результати застосування валсартану в підгрупі пацієнтів, які не отримували іАПФ. У цих хворих лікування валсартаном сприяло зниженню ризику смерті від усіх причин на 33,1 % і ризику розвитку комбінованої точки (смерть від усіх причин і серцево-судинної події) на 44 %, порівняно з плацебо [34].

На фоні численних позитивних результатів застосування БРА несподіваною виявилася зроблена в 2006 р. заява вчених із Великобританії M. H. Strauss та A. S. Hall про те, що БРА здатні збільшувати ризик розвитку ІМ (так званий парадокс БРА) [35]. На сьогодні дискусія з даного питання завершена, оскільки доведено, що БРА не підвищують ризик розвитку ІМ. Більше того, в дослідженні VALIANT, в якому порівнювали ефективність валсартану та іАПФ каптоприлу щодо впливу на виживання пацієнтів, які перенесли гострий ІМ і мали симптоми СН і / або ознаки систолічної дисфункції ЛШ, були отримані докази того, що терапія валсартаном запобігає розвитку несприятливих результатів (смерті від усіх причин, повторного ІМ, погіршення перебігу СН, госпіталізації тощо) не менш ефективно, ніж лікування іАПФ. Таким чином, валсартан можна з успіхом застосовувати при гострому ІМ у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень з метою поліпшення прогнозу. Сьогодні БРА, поряд з іАПФ, включені до рекомендацій з ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом і використовуються в схемах терапії таких хворих, що включають антитромбоцитарні препарати, β-блокатори і статини, для поліпшення найближчих і віддалених результатів [36, 37].

У дослідженні JIKEI HEART, проведеному японськими вченими, вивчали ефекти валсартану у пацієнтів з АГ, ІХС та/або ХСН при додаванні зазначеного препарату до терапії іншими антигіпертензивними препаратами, які забезпечують значне зниження артеріального тиску. В якості первинної кінцевої точки дослідження оцінювали сумарну величину захворюваності та смертності внаслідок серцево-судинних захворювань. Ступінь зниження артеріального тиску в обох групах достовірно не відрізнявся. Проте приєднання валсартану до стандартних схем антигіпертензивної терапії дозволило домогтися додаткового зниження ризику розвитку первинної кінцевої точки на 39 % (p=0,0002), порівняно з групою хворих, які не приймали валсартан. Крім того, застосування цього препарату супроводжувалося зменшенням ризику розвитку мозкового інсульту та транзиторної ішемічної атаки на 40 % (p=0,028), порівняно з групою, що не одержувала валсартан, госпіталізації з приводу стенокардії на 65 % (p=0,0001) і госпіталізації, обумовленої ХСН, на 47 % (p=0,0293). Приєднання валсартану до стандартної антигіпертензивної терапії дозволило також знизити ймовірність розшарування аневризми аорти на 81 % (p=0,0340). Це дослідження було достроково припинено в зв'язку з наявністю достовірних доказів переваг терапії з використанням валсартану в порівнянні зі схемою, яка застосовувалася в контрольній групі [38].

В іншому японському дослідженні KYOTO HEART за участю пацієнтів з АГ високого ризику оцінювали додатковий вплив валсартану на захворюваність і смертність в групі хворих, які приймали цей препарат на фоні стандартної терапії. В цьому дослідженні застосування валсартану забезпечило достовірне зниження частоти первинної точки (серцево-судинні або цереброваскулярні події, які вперше виникли, або погіршення перебігу наявних захворювань) на 45 %, зниження ризику виникнення інсульту на 45 % і стенокардії на 49 %, порівняно з відповідними показниками при стандартній терапії, незважаючи на порівнянне зниження артеріального тиску в обох групах [39].

В обох дослідженнях – JIKEI HEART і KYOTO HEART – включення валсартану до терапевтичного режиму (більш ніж в 50 % випадків на додаток до антагоністів кальцію) приводило до значного зменшення частоти стенокардії напруги.

Дискусія про переваги чи недоліки препаратів, що впливають на РАС, триває від часу появи обох класів препаратів. Відомі результати прямого порівняння ефективності іАПФ та БРА у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком, в яких обидва класи антигіпертензивних препаратів виявилися ефективними щодо запобігання кардіоваскулярним подіям без достовірної різниці між ними.

Вибір на користь амлодипіну в складі антигіпертензивних комбінацій не випадковий. Амлодипін – один з найефективніших і добре вивчених з погляду доказової медицини дігідропіридинових АК.

Амлодипін – представник III покоління дігідропіридинів, який має широку доказову базу клінічної ефективності та безпечності. Поступовість початку дії, її тривалість (максимальна серед інших АК, період напіввиведення 35–52 год), з незначними коливаннями концентрації у плазмі протягом доби вигідно вирізняють амлодипін серед інших дігідропіридинів. Установлено, що він, як іонізована сполука, повільно проходить крізь гідрофобні ділянки ліпідних шарів мембрани, отже, поступове надходження до клітини дозволяє запобігти внутрішньоклітинному накопиченню препарату та функціональному пошкодженню органел, характерному для препаратів цього класу I та II генерацій. Окрім того, з'ясовано, що, на відміну від інших антагоністів кальцію, амлодипін має здатність взаємодіяти з недігідропіридиновими рецепторами кальцієвих каналів L-типу, забезпечуючи додаткову унікальність дії. Уповільнений зв'язок амлодипіну з рецепторами обумовлює відсутність або значне зменшення рефлекторної активації симпатичної нервової системи та пов'язаних з цим побічних ефектів, притаманних дігідропіридинам. Ренопротективні властивості амлодипіну реалізуються завдяки усуненню вазоконстрикції ниркових судин (в тому числі аферентних судин клубочка) та покращенню ниркового кровотоку, в результаті чого покращується швидкість клубочкової фільтрації, посилюється натрійурез, що доповнює антигіпертензивний вплив препарату [40]. Амлодипін має антиатерогенну дію, а також доведений антиангінальний ефект, підтверджений результатами дослідження CAPE у хворих зі стабільною стенокардією напруги [41]. Не випадково показанням для застосування амлодипіну є не тільки АГ, а й ІХС. Крім того, амлодипін є одним із небагатьох антагоністів кальцію, застосування яких з метою отримання антигіпертензивного або антиангінального ефекту дозволене при хронічній серцевій недостатності, завдяки відсутності у нього негативного інотропного ефекту [42].

У дослідженні TOMHS проводилося порівняння ефективності різних класів гіпотензивних препаратів у хворих з м'якою АГ. При однаковій ефективності з β -блокаторами, діуретиками, іАПФ і α -адреноблокаторами амлодипін забезпечував найкращу прихильність пацієнтів до лікування [43].

Висока ефективність і безпечність амлодипіну у пацієнтів з АГ і високим ризиком серцево-судинних ускладнень, порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів (діуретики, іАПФ, БРА), була доведена в вищезазначених дослідженнях ALLHAT та VALUE [4, 14, 29, 32, 44, 45].

Порівняння впливу застосування двох терапевтичних тактик на частоту розвитку серцево-судинних ускладнень у 19 257 пацієнтів з АГ і трьома та більше факторами ризику ССЗ було проведено у дослідженні ASCOT-BPLA [46]. Пацієнти однієї групи отримували амлодипін у дозі 5–10 мг/добу, до якого за необхідності додавали периндоприл у дозі 4–8 мг/добу (терапія, заснована на амлоди-

піні, n=9639), іншої – атенолол у дозі 50–100 мг/добу, до якого за необхідності додавали тіазидний діуретик бендрофлуметіазид у дозі 1,25–2,5 мг/добу (терапія, заснована на атенололі, n=9618). При порівнянні двох тактик лікування було доведено, що при однаковій кількості первинних кінцевих точок, терапія, заснована на амлодипіні, привела до істотного зниження частоти фатальних і нефатальних інсультів, загальних серцево-судинних результатів або процедур ревааскуляризації, загальної смертності та частоти розвитку нових випадків цукрового діабету та ниркової недостатності [46].

До беззаперечних переваг амлодипіну належить переконливий доказ наявності у нього антиатеросклеротичного ефекту. У дослідженні PREVENT було показано, що у хворих на ішемічну хворобу серця протягом 3 років амлодипін достовірно зменшував товщину комплексу інтима-медія сонних артерій, знижував частоту госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії і необхідність оперативних втручань на коронарних артеріях, порівняно з плацебо [47].

Результати дослідження CAPARES, в якому оцінювався вплив амлодипіну на частоту рестенозу після коронарної ангіопластики в порівнянні з плацебо однозначно свідчать про високу ефективність амлодипіну в профілактиці рестенозів [48].

Підтвердження високої ефективності використання амлодипіну в складі комбінованої терапії АГ були також отримані у дослідженні ACCOMPLISH, в якому майже 12 тис. пацієнтів з АГ високого ризику отримували лікування комбінаціями: беназеприл + амлодипін (40/10 мг) або беназеприл + гідрохлоротіазид (ГХТ) (40/25 мг) впродовж майже 5 років. Результати дослідження показали, що комбінація іАПФ з амлодипіном достовірно краще впливає на більшість кінцевих точок, ніж комбінація з ГХТЗ [49].

Отже, комбінація амлодипіну з лізіноприлом або валсартаном є однією з найоптимальніших при лікуванні різних категорій хворих на АГ завдяки ряду потенційно позитивних властивостей. Як відомо, препарати мають потужну вазодилатаційну дію, проте механізми, завдяки яким вона реалізується, різні. Цим обумовлюються потенціювання гіпотензивного впливу та висока ефективність у широкого кола пацієнтів з АГ. Слід зазначити, що іАПФ, БРА та антагоністи кальцію належать до метаболічно-нейтральних антигіпертензивних засобів, що робить їх комбінацію цінною для хворих з порушенням ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну. Амлодипін, як метаболічно-нейтральний антигіпертензивний засіб, можна обґрунтовано використовувати при подагрі, цукровому діабеті, ознаках метаболічного синдрому, посилюючи антигіпертензивні та органопротективні ефекти блокаторів РААС. Більше того, у хворих з АГ та цукровим діабетом прийом блокаторів РААС продемонстрував додатковий позитивний вплив на обмін вуглеводів – зниження рівня глікозильованого гемоглобіну та підвищення чутливості тканин до інсуліну. Цікаво, що амлодипін, не впливаючи на чутливість до інсуліну в осіб з надмірною масою тіла без АГ, покращував толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну за наявності АГ [40].

Комбінації амлодипіну з лізіноприлом або валсартаном мають багато переваг, порівняно з їх окремими компонентами, характеризуються посилюваними органопротективними властивостями за рахунок адитивності клініко-фармакологічних ефектів.

Таким чином, проблема лікування АГ на сьогоднішній день залишається актуальною, тривають пошуки оптимальних комбінацій для досягнення цільових значень АТ та профілактики ускладнень. Вищезазначені літературні дані часом суперечливі, результати деяких досліджень не дають відповіді на питання: що обрати?

Такі пошуки спонукали нас до проведення дослідження з порівняння ефективності використання фіксованої комбінації блокатора РАС з антагоністом кальцію як представників антигіпертензивних препаратів першої ланки в лікуванні АГ (амлодипіну з лізиноприлом та амлодипіну з валсартаном), результати якого будуть представлені в наступних публікаціях.

Список використаної літератури

- Коваленко В. М. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах : посібник / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К., 2017. – С. 154–180.
- Kaplan N. *Clinical Hypertension* / N. Kaplan. – Philadelphia, PA : Lippincott, Williams & Wilkins, 2006.
- Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension / K. A. Jamerson, O. Nwose, L. Jean-Louis [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17 (6). – P. 495–501.
- Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial / M. A. Weber, S. Julius, S. E. Kjeldsen [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363 (9426). – P. 2047–2051.
- Wolf G. The road not taken: role of angiotensin II type 2 receptor in pathophysiology / G. Wolf // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 195–198.
- Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів / І. М. Горбась, О. М. Барна, В. Ю. Сакалош, М. А. Бакуменко // *Ліки України.* – 2010. – № 1. – С. 4–9.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2007. – No. 25. – P. 1105–1187.
- Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – 4-е видання, виправлене і доповнене. – К. : ПП ВМБ, 2008. – 80 с.
- Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: The EURIKA study / J. R. Banegas, E. Lopez-Garcia, J. Dallongeville [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2143–2152.
- Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project / D. De Smedt, K. Kotseva, D. De Bacquer [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2865–2872.
- Справочник по кардиологии / под ред. Целуйко В. И. – К. : Библиотека «Здоровье Украины», 2014. – 542 с.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39, Issue 33. – P. 3021–3104.
- Gupta A. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs: a meta-analysis / A. Gupta, N. Poulter // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55. – P. 399–407.
- ALLHAT Collaborative Research Group // *JAMA.* – 2002. – No. 295. – P. 750–764.
- Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial / C. J. Bulpitt, N. S. Beckett, J. Cooke [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – No. 21 (12). – P. 2409–2417.
- Lisinopril versus placebo in the treatment of heart failure: the Lisinopril Heart Failure Study Group / B. Beller, T. Bulle, R. C. Bourge [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 35, No. 7. – P. 673–680.
- Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group / M. Packer, P. A. Poole-Wilson, P. W. Armstrong [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100, No. 23. – P. 2312–2318.
- Effect of different angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure / L. Pilote, M. Abrahamowicz, M. Eisenberg [et al.] // *CMAJ.* – 2008. – Vol. 178, No. 10. – P. 1303–1311.
- GISSI-3 Investigators. Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial / G. Pedrazzini, E. Santoro, R. Latini [et al.] // *Am. Heart J.* – 2008. – No. 155 (2). – P. 388–394. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.10.015. Epub 2007 Dec 19.
- Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial / W. F. Terpstra, J. F. May, A. J. Smit [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – No. 19(2). – P. 303–309.
- Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation / G. Mancia, A. Zanchetti, E. Agabiti-Rosei [et al.] // *Circulation.* – 1997. – No. 95 (6). – P. 1464–1470.
- EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes // *Lancet.* – 1998. – No. 351. – P. 28–31.
- Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine / C. D. Agardh, J. Garcia-Puig, B. Charbonnel [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 1996. – No. 10 (3). – P. 185–192.
- Lisinopril versus HCTZ in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in obese Patients with Hypertension (TROPHY) / Reisin E. [et al.] // Study Group. *Hypert.* – 1997. – No. 30. – P. 140–145.
- Иванов Д. Д. Блокада РААС: ИАПФ, БРА или ПИР? / Д. Д. Иванов // *Новости медицины и фармации.* – 2010. – № 6 (312). – С. 34–37.
- Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B. Brenner, M. Cooper, D. de Zeeuw [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 861–869.
- Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlöf, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
- Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure / C. Demers, J. J. McMurray, K. Swedberg [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294. – P. 1794–1798.
- Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial / S. Julius, S. E. Kjeldsen, M. Weber [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 2022–2031.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // *Kidney international supplements.* – 2012. – Vol. 2. – P. 337–414.
- Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial / J. J. McMurray, J. Ostergren, K. Swedberg [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 767–771.
- Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial / M. A. Weber, S. Julius, S. E. Kjeldsen [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363 (9426). – P. 2047–2051.
- Wolf G. The road not taken: role of angiotensin II type 2 receptor in pathophysiology / G. Wolf // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 195–198.
- Cohn J. N. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure / J. N. Cohn, G. Tognoni // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345 (23). – P. 1667–1675.
- Verma S. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction / S. Verma, M. Strauss // *BMJ.* – 2004. – Vol. 329. – P. 1248–1249.
- Strauss M. Is the jury out? Class specific differences on coronary outcomes with ACE-inhibitors and ARBs: insight from meta-analysis and The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration / M. Strauss, E. Lonn, S. Verma // *European Heart Journal.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2351–2353.
- Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? / P. Verdecchia, F. Angeli, R. Gattobigio, G. P. Reboldi // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2381–2386.
- For the JIKEI HEART Study Group. JIKEI HEART Study – A morbid-mortality and remodeling study with valsartan in Japanese patients with hypertension and cardiovascular disease / S. Mochizuki, M. Shimizu, I. Taniguchi [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2004. – No. 18. – P. 305–309.
- Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study / T. Sawada, H. Yamada, B. Dahlöf, H. Matsubara // *Eur. Heart J.* – 2009. – No. 30. – P. 2461–2469.
- Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators / Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. [et al.] // *Circulation.* – No. 102 (13). – P. 1503–1510.
- Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial) / J. E. Deanfield, J. M. Detry, P. R. Lichtlen [et al.] // *Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – No. 24 (6). – P. 1460–1467.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *European Heart Journal.* – 2016. – Vol. 37, Issue 27. – P. 2129–2200.
- Flack J. M. Benefits of adherence to anti-hypertensive drug therapy / J. M. Flack, S. V. Novikov, C. M. Ferrario // *Eur. Heart J.* – 1996. – No. 17, Suppl A. – P. 16–20.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). // *JAMA.* – 2002. – No. 288 (23). – P. 2981–2997.

45. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial / A. Zanchetti, S. Julius, S. Kjeldsen [et al.] // *J. Hypertens.* – 2006. – No. 24 (11). – P. 2163–2168.
46. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlöf, P. S. Sever, N. R. Poulter [et al.] // *Lancet.* – 2005 – No. 366 (9489). – P. 895–906.
47. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators / B. Pitt, R. P. Byington, C. D. Furberg [et al.] // *Circulation.* – 2000. – No. 102 (13). – P. 1503–1510.
48. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES) / B. Jørgensen, S. Simonsen, K. Endresen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – No. 35 (3). – P. 592–599.
49. ACCOMPLISH Trial Investigators Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients / K. Jamerson, M. A. Weber, G. L. Bakris [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – No. 359 (23). – P. 2417–2428.

Резюме

Выбор между фиксованными комбинациями блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с антагонистом кальция: что выбрать?

С. А. Бондарчук

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. А. Шупика, Киев, Украина

Проблема лечения артериальной гипертензии на сегодня остается актуальной, продолжается поиск оптимальных комбинаций препаратов для достижения целевых уровней артериального давления и профилактики осложнений. Автор статьи проводит подробный анализ эффективности применения различных классов антигипертензивных препаратов, базирующийся на результатах многочисленных клинических международных исследований. Показаны преимущества комбинированной антигипертензивной терапии, в частности, комбинации блокаторов РААС с антагонистом кальция, когда происходит потенцирование гипотензивного влияния препаратов, входящих в состав комбинации. А именно это обуславливает высокую эффективность комбинированной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации

Summary

Choosing between fixed combinations of RAS blocker and calcium channel blocker: what to choose?

S. A. Bondarchuk

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The problem of the treatment of hypertension continue to be valid, the search continues for the best combinations of medicines to achieve target levels of blood pressure and prevention of complications. Article author conducts a detailed analysis of the efficacy of different classes antihypertensive medicines, based on the results of numerous clinical International studies. The advantages of the combined antihypertensive therapy, in particular, the combination of RAAS blockers with a calcium channel blockers, are shown when potentiation of the hypotensive effect of the medicine that make up the combination occurs. Namely, this leads to high efficiency of combination therapy.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, fixed combinations