

УДК: 616.12 – 008.331.1 - 085

А.В. НОВИЦЬКА, к. мед. н, доцент; Я.В. КОРОСТ, к. мед. н.; В.О. СІРИК, к. мед. н.

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Комбінована терапія артеріальної гіпертензії: вибір найкращого варіанту

Резюме

Комбінована терапія артеріальної гіпертензії рекомендована для лікування пацієнтів із показниками артеріального тиску вище 160/100 мм рт.ст., а також тих, у кого артеріальний тиск нижче, але існує високий ризик ускладнень. Завдяки поєднанню застосуванню двох лікарських засобів потенціюється їх терапевтична активність, зменшується вірогідність виникнення побічних ефектів. Однією з найкращих комбінацій вважається поєднання інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) з групою блокаторів кальцієвих каналів, зокрема еналаприлу з лерканідипіном. Як показали дослідження, застосування цієї комбінації дозволяє зупинити прогресування артеріальної гіпертензії та покращити прогноз, оскільки вона має низку додаткових ефектів: впливає на жорсткість судин, здійснює кардіо- та нефропротекцію, а також чинить нейрорегуляторну дію. У деяких пацієнтів еналаприл з лерканідипіном має переваги порівняно з використанням еналаприлу з амлодипіном або еналаприлу з гідрохлортиазидом.

Ключові слова: комбінація, артеріальна гіпертензія, лерканідипін

Українські лікарі в своїй практиці керуються сучасними уніфікованими протоколами лікування захворювань, які містять вичерпну інформацію щодо профілактики, діагностики та лікування. Не виняток – і артеріальна гіпертензія (АГ). Це захворювання є однією з найбільших проблем первинної ланки медичної допомоги, оскільки саме підвищений артеріальний тиск за рахунок ускладнень призводить до тривалої непрацездатності пацієнтів, інвалідизації та навіть смерті. За рекомендацією міжнародних організацій з лікування артеріальної гіпертензії, на основі яких розроблено протокол лікування, метою терапії пацієнта з АГ є максимальне зниження сумарного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Це досягається шляхом підтримання цільового рівня АТ 140/90 мм рт.ст., модифікації факторів ризику та ефективного лікування супутніх клінічних станів.

Першочерговим завданням лікаря у випадку виявлення підвищеного артеріального тиску є корекція доведених факторів ризику, серед яких найголовніші:

- тютюнопаління;
- надмірна маса тіла;
- гіперхолістеринемія;
- низька фізична активність;
- зловживання алкоголем.

Ці фактори можна назвати модифікуючими, оскільки на їх наявність можна впливати, зменшуючи вірогідність прогресування гіпертензії. Рекомендується дати пояснення пацієнту щодо необхідності дотримання здорового способу життя, зокрема – відмовитись від тютюнокуріння та вживання алкоголю, перейти на раціональне харчування, розпочати виконувати щоденні фізичні вправи. На початковій стадії розвитку хвороби іноді лише завдяки

впливу на фактори ризику можна знизити артеріальний тиск та зупинити подальший розвиток захворювання.

У випадку, коли зміна способу життя та відмова від шкідливих звичок не дає повноцінного контролю за артеріальним тиском, – призначається медикаментозне лікування. При виборі стратегії лікування насамперед визначається ризик виникнення ускладнень, оскільки від того, наскільки високий ризик, залежить обсяг призначеної терапії.

До основних показників, що використовують для оцінки сумарного ризику ускладнень, відносяться:

основні фактори ризику: вік (у чоловіків >55 років, у жінок >65 років), тютюнопаління, дисліпідемія (загальний холестерин (ЗХС) >5,0 ммоль/л або холестерин ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) >3,0 ммоль/л; або холестерин ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) чоловіки <1,0 ммоль/л, жінки <1,2 ммоль/л, тригліцериди >1,7 ммоль/л; рівень глюкози у плазмі крові натще 5,6–6,9 ммоль/л; абдомінальне ожиріння (обвід талії >102 см у чоловіків та >88 см у жінок); серцево-судинні захворювання у родичів 1-го ступеня спорідненості (до 55 років у чоловіків, до 65 років у жінок);

- ураження органів мішеней: гіпертрофія лівого шлуночка (за даними ЕКГ, ЕхоКГ); ультразвукові ознаки потовщення стінок судин (товщина комплексу інтима-медіа сонної артерії >0,9 мм) або наявність атеросклеротичної бляшки; індекс АТ гомілка/плечова артерія <0,9; мікроальбумінурія (30–300 мг на добу); підвищення концентрації креатиніну (у чоловіків 115–133 мкмоль/л, у жінок 107–124 мкмоль/л);
- супутні захворювання: цукровий діабет; цереброваскулярні хвороби (ішемічний інсульт, крововилив у мозок, транзиторна ішемічна атака); хвороби серця (інфаркт міокарда, стенокардія, перенесена операція ревазуляризації, хронічна

серцева недостатність ІІА-ІІІ); хвороби нирок (діабетична нефропатія, ниркова недостатність – креатинін у плазмі крові у жінок >124 мкмоль/л, у чоловіків >133 мкмоль/л); альбумінурія >300 мг на добу; оклюзивні ураження периферичних артерій; тяжка ретинопатія (геморагії, ексудат, набряк диска зорового нерва).

При оцінці всіх перелічених факторів визначається один із варіантів ризику:

- низький (імовірність виникнення серцево-судинних ускладнень протягом 10 років становить менше 15%);
- помірний (ризик серцево-судинних ускладнень 15–20%);
- високий (ризик ускладнень 20–30%);
- дуже високий (ризик ускладнень понад 30%).

В уніфікованому клінічному протоколі з лікування артеріальної гіпертензії наведена модифікована класифікація ступенів ризику із зазначеними додатковими ступенями ризику. Керуючись цифрами артеріального тиску пацієнта та індивідуальним ризиком ускладнень, лікар може призначити найбільш ефективну схему лікування.

Стратегія лікування артеріальної гіпертензії: вибір оптимального варіанту терапії

Лікар, який має справу із підтвердженою артеріальною гіпертензією, має керуватися такими правилами:

- пацієнт отримує постійне щоденне лікування;
- вибір препарату та дози залежить від актуальних цифр артеріального тиску (систоличного та діастолічного) пацієнта, наявності супутніх захворювань, імовірності виникнення побічних ефектів;
- проводиться постійний контроль модифікації способу життя пацієнта, впливаючи на фактори ризику, оскільки кожен із заходів немедикаментозної корекції зумовлює зменшення артеріального тиску на 3–4 мм рт.ст.

Медикаментозне лікування призначається всім без винятку пацієнтам, які мають артеріальний тиск на рівні 160/100 мм рт.ст. і вище, а також у випадку, якщо цифри артеріального тиску нижче, але має місце високий або дуже високий ризик виникнення ускладнень, або ж артеріальна гіпертензія не піддається немедикаментозній корекції. Таким чином, є чітко визначені критерії – з якого саме часу слід розпочинати лікування лікарськими засобами. До препаратів першого ряду вибору при гіпертонічній хворобі відносяться:

- тіазидні (тіазидоподібні) діуретики;
- антагоністи кальцію (БКК);
- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ);
- антагоністи рецепторів ангіотензину;
- блокатори β-адренорецепторів.

Перелічені групи препаратів призначаються як у вигляді монотерапії, так і ефективно поєднуються між собою. У випадку, коли має місце помірне підвищення артеріального тиску та не має високого рівня ризику ускладнень, – показана монотерапія одним із препаратів груп першої лінії. Лікар обирає препарат залежно від загального стану хворого, наявності супутніх захворювань та

постійно контролює якість зниження артеріального тиску. Найчастіше пацієнти потребують комбінованої терапії двома або навіть трьома гіпотензивними препаратами. До таких груп пацієнтів можна віднести тих, у яких рівень артеріального тиску перевищує 160/100 мм рт.ст., а також тих пацієнтів, які мають більш низький рівень артеріального тиску за наявності високого і дуже високого ризику ускладнень. Комбінуються препарати з груп, які відносяться до першого ряду, а у випадку, коли неефективна комбінація з двох засобів, – додають третій препарат, серед яких один повинен бути діуретиком. Найкраще комбінуються такі групи:

- тіазидний діуретик + ІАПФ;
- тіазидний діуретик + БРА;
- АК (БКК) + ІАПФ;
- АК (БКК) + БРА;
- ІАПФ (БРА) + АК (БКК) + тіазидний діуретик.

Іноді, коли не вдається досягти необхідного рівня артеріального тиску або відзначається непереносимість терапії, до представлених груп додають препарати другого ряду вибору: α₁-адреноблокатори, петльові діуретики, блокатори реніну, алкалоїди раувольфії, центральні α₂-агоністи та селективні агоністи імідазолінових рецепторів.

Комбінована терапія: вибір найкращого поєднання препаратів

До переваг комбінованої терапії можна віднести:

- ефективність в зниженні артеріального тиску;
- зручність у застосуванні (особливо при фіксованих комбінаціях);
- підвищення прихильності пацієнта до лікування;
- посилення антигіпертензивних ефектів кожного з препаратів;
- можливість зниження побічних ефектів за рахунок зменшення дози одного або обох препаратів комбінації.

Одним із найчастіших варіантів комбінації гіпотензивних препаратів є: ІАПФ та тіазидний діуретин (найчастіше еналаприл та гідрохлоротіазид). Така терапія добре переноситься пацієнтами, дозволяє впливати на систолічний та діастолічний тиск. В першу чергу чіткий терапевтичний ефект зумовлений особливостями кожного з препаратів комбінації. Зокрема, еналаприл блокує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II, що призводить до пригнічення активності ренін-ангіотензинової системи, крім цього, зменшується вивільнення норадреналіну, збільшується утворення брадикініну та вазодилатуючих простагландинів, сповільнюється вивільнення альдостерону та покращується нирковий кровообіг (зменшується затримка натрію). При комбінації еналаприлу із гідрохлоротіазидом виникає посилення гіпотензивного ефекту за рахунок синергізму дії двох засобів: діуретик знижує артеріальний тиск, при цьому збільшуючи рівень реніну, на який, в свою чергу, діє ІАПФ, який чинить гіпотензивний вплив за вищевказаними механізмами.

Поряд із комбінацією ІАПФ + діуретик активно призначається лікарями комбінація ІАПФ з представниками групи блокаторів кальцієвих каналів (БКК): амлодипіном та лерканідипіном. Антагоністи кальцію класифікуються залежно від хімічної будови таким чином:

1. Дигідропіридини – мають три покоління препаратів:
 - I покоління – ніфедипін;
 - II покоління (IIa-IIb) – фелодипін, нікардипін, ісрадипін, нісолдипін, нітредипін;
 - III покоління – амлодипін, S-амлодипін, лерканідипін, лацидипін.
2. Бензотіазепіни – ділтіазем.
3. Фенілалкіламіни – верапаміл.

Таким чином, амлодипін та лерканідипін відносяться до третього покоління дигідропіридинових БКК, механізм гіпотензивної дії яких полягає в неконкурентній блокаді повільних кальцієвих каналів у кардіоміоцитах та гладеньких м'язових клітинах судинної стінки. В результаті такого ефекту відбувається стійке зниження тону великих артерій та артеріол, зменшується загальний периферичний опір та знижується системний систолічний та діастолічний тиск. Окрім цього, антагоністи кальцію, так само як і ІАПФ, чинять кардіопротекторну дію, покращують діастолічну функцію серця та зменшують гіпертрофію лівого шлуночка.

Зважаючи на позитивний вплив амлодипіну та лерканідипіну на артеріальний тиск та серцево-судинну систему взагалі, сучасні лікарі все більше призначають їх для лікування артеріальної гіпертензії як монотерапію та особливо – в комбінації з групою ІАПФ (зокрема з еналаприлом). На сьогодні напрацьована широка клінічна база досліджень, які демонструють ефективність та безпеку даних комбінацій. Так, у 2015 році були представлені результати нового дослідження, що мало на меті вивчити, наскільки ефективною є комбінація еналаприлу з лерканідипіном у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом, а також її вплив на жорсткість судинної стінки. Дослідження проводили протягом 24 місяців, в ньому взяли участь 118 пацієнтів, у яких показники артеріального тиску були вище 140/90 мм рт.ст. на фоні прийому ІАПФ (еналаприлу в дозі 20 мг у вигляді монотерапії протягом 4 тижнів до дослідження). На першому тижні дослідження 86 пацієнтів з артеріальним тиском 140–159/90–99 мм рт.ст. були рандомізовані на дві групи: в першій хворі отримували комбінацію еналаприл 20 мг/лерканідипін 10 мг (n=42); в другій – комбінацію еналаприл 20 мг/гідрохлоротіазид 12,5 мг (n=44). У випадку, якщо при таких комбінаціях артеріальний тиск контролювався недостатньо (був вище 140/90 мм рт.ст.) після 12 тижнів терапії, – призначена доза титрувалася в двох групах, досягаючи таких цифр: перша група – еналаприл 20 мг/лерканідипін 20 мг; друга група – еналаприл 20 мг/гідрохлоротіазид 25 мг. Контроль артеріального тиску, ліпідного та метаболічного профілю, оцінку жорсткості артеріальної стінки (її ригідність) здійснювали на 0-й, 12-й та 24-й тижень дослідження.

Результати дослідження оцінювали за такими критеріями: ефективність зниження артеріального тиску; вплив на швидкість пульсової хвилі; зміна індексу зменшення тиску (Augmentation Index (AIx) – як різниця між показником зменшеного систолічного тиску при двократному вимірюванні та пульсовим тиском), зміна метаболічного профілю. На 0-му тижні в обох групах були однакові рівні артеріального тиску, протягом дослідження на 12-му та 24-му тижні зареєстровано однаково ефективно зниження систолічного та діастолічного тиску при застосуванні обох комбінацій. При вивченні швидкості пульсової хвилі в аорті її рівень зменшення був однаковий в обох групах на 12-му тижні, проте на 24-му

тижні дослідження було виявлено, що найбільше цей показник зменшився в групі еналаприл/лерканідипін ($p=0,10$, з поправкою на середні зміни артеріального тиску) і становив $-0,53 \pm 1,27$ м/с; в групі еналаприл/гідрохлоротіазид зменшення дорівнювало $-0,27 \pm 0,73$ м/с. Наприкінці дослідження, враховуючи, що індекс зменшення тиску (AIx) був однаковим в обох групах на 0-му тижні, цей показник значно зменшився в кожній групі. Однак найвідчутніше зменшення індексу зафіксовано в групі еналаприл/лерканідипін: різниця в індексі між 0-м та 24-м тижнями дослідження в групі лерканідипіну ($-6,2 \pm 11,3\%$) була значно більше порівняно з комбінацією еналаприлу та гідрохлоротіазиду ($-3,5 \pm 7,9\%$). В метаболічному профілі пацієнтів з групи еналаприл/лерканідипін відбулися відчутні зміни, які були зафіксовані на кінець дослідження: зменшився рівень тригліцеридів та значно збільшився рівень ХС ЛПВГ. У пацієнтів, які отримували еналаприл з гідрохлоротіазидом, ці показники не змінилися. В обох групах також залишилися незмінними рівні глюкози та інсуліну, а також показник інсулінорезистентності.

У пацієнтів, які отримували лікування комбінацією еналаприл/лерканідипін, було зафіксовано зменшення 24-годинного пульсового тиску, що асоціювалося з більш значним зменшенням діастолічного артеріального тиску поряд з аналогічним зниженням систолічного артеріального тиску. Цей ефект, імовірно, пов'язаний із судинорозширювальним ефектом лерканідипіну, що відповідає за позитивний вплив такої комбінації на індекс зменшення тиску (AIx).

Таким чином, наведені результати дослідження доводять, що при однаково ефективному зниженні артеріального тиску лікування еналаприлом в поєднанні з лерканідипіном має низку додаткових ефектів (зменшення швидкості пульсової хвилі в аорті, покращення метаболічного профілю пацієнта тощо) порівняно із комбінацією еналаприл/гідрохлоротіазид. Одним із важливих показників ефективного зменшення артеріальної жорсткості на фоні лікування пацієнтів із групи лерканідипіну стало значне зниження індексу зменшення тиску (AIx), який є інтегральним показником жорсткості судинної стінки.

При поєднанні інгібіторів АПФ з представниками групи БКК застосовується не лише лерканідипін, але й амлодипін. Комбінація еналаприл/амлодипін також зарекомендувала себе як ефективний гіпотензивний тандем, що має значний вплив на показники артеріального тиску, а також чинить кардіопротекторний ефект. Важливо зазначити, що у деяких пацієнтів, все ж таки, кращий лікувальний ефект проявляється при призначенні не амлодипіну в поєднанні з еналаприлом, а лерканідипіну. Щодо цього було проведено нове клінічне дослідження, результати якого світ побачив у 2016 році. Метою було дослідити та порівняти лікувальні ефекти комбінацій еналаприл/лерканідипін, еналаприл/амлодипін та еналаприл/гідрохлоротіазид при лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу та вивчити зміни в органах-мішенях під впливом різних комбінацій препаратів. Окрім цього, вивчалася, як змінюється симпатична активність нервової системи у таких хворих.

В цьому сліпому рандомізованому дослідженні взяли участь 56 пацієнтів, які до цього часу не лікувалися від артеріальної гіпертензії. Їх було розділено на три групи, які отримували різне лікування комбінацією препаратів: лерканідипін/еналаприл, еналаприл/амлодипін

та гідрохлоротіазид/еналаприл. Кожна фармакологічна комбінація виявилася ефективною щодо зниження офісного артеріального тиску через 1 місяць та 3 місяці, а також показників 24-годинного амбулаторного артеріального тиску протягом 3 місяців дослідження. Вивчався також індекс резистентності ниркової артерії, який значно покращився на 1-й і 3-й місяці дослідження порівняно з початковим рівнем у всіх групах. Однак після трьох місяців дослідження в групах леркандипін/еналаприл та гідрохлоротіазид/еналаприл цей індекс зменшився відчутніше ($0,53 \pm 0,03$ та $0,54 \pm 0,04$ відповідно; $p < 0,05$) порівняно з групою еналаприл/амлодипін ($0,57 \pm 0,03$).

Цікавим виявився також той факт, що під час дослідження ступінь нормалізації рівнів альбуміну та креатиніну в сечі значно відрізнявся в усіх трьох групах на користь комбінації леркандипін/еналаприл – тут відсоток відновлення до нормальних показників становив 43%; в той час як у групі амлодипін/еналаприл – 12%, в групі гідрохлоротіазид/еналаприл – 30%. Крім того, після 3 місяців лікування було зафіксовано значне зниження м'язової активності симпатичної нервової системи в групі леркандипін/еналаприл порівняно з початковим рівнем (на 5,47 сплеску за 1 хв; $p < 0,05$); в інших двох групах жодних відмінностей виявлено не було. Це може свідчити про здатність цієї комбінації до нейрорегуляторного впливу. Вже через 4 тижні лікування пацієнтів комбінацією леркандипін/амлодипін спостерігалися також позитивні зміни у структурі судин.

Отже, це дослідження надає додаткові відомості щодо ефективності комбінації еналаприл/леркандипін у хворих на гіпертонічну хворобу, її позитивний вплив на стан судинної стінки, можливість нейрорегуляторного впливу на артеріальний тиск, покращення метаболічного профілю.

Висновки

Значна увага до комбінації інгібіторів АПФ з блокаторами кальцієвих каналів, а саме – амлодипіном та леркандипіном, зумовлена такими її перевагами:

- ефективне зниження артеріального тиску – як систолічного, так і діастолічного;
- вплив на судинну стінку (зменшення жорсткості судин);
- вазодилатуючий ефект;
- кардіопротекторний вплив;
- нейрорегуляторний вплив на механізми підвищення артеріального тиску;
- нефропротекторний вплив;
- покращення метаболічного обміну.

Отже, за необхідності призначення комбінованої терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією слід надавати перевагу найбільш ефективній комбінації лікарських засобів, а саме: еналаприл/леркандипін в терапевтичній дозі. Її призначення дозволяє тривало контролювати артеріальний тиск та запобігати ушкодженню органів-мішеней.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури знаходиться в редакції

Резюме

Комбинированная терапия артериальной гипертензии: выбор наилучшего варианта

А.В. Новицкая, Я.В. Корост, В.О. Сирик

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Комбинированная терапия артериальной гипертензии рекомендуется для лечения пациентов с показателями артериального давления выше 160/100 мм рт.ст., а также тех, у кого артериальное давление ниже, но существует высокий риск осложнений. Благодаря совместному применению двух лекарственных средств потенцируется их терапевтическая активность, уменьшается вероятность возникновения побочных эффектов. Одной из лучших комбинаций считается сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с группой блокаторов кальциевых каналов, в частности эналаприла с леркандипином. Как показали исследования, применение этой комбинации позволяет остановить прогрессирование артериальной гипертензии и улучшить прогноз, поскольку она имеет ряд дополнительных эффектов: влияет на жесткость сосудов, осуществляет кардио- и нефропротекцию, а также оказывает нейрорегуляторное действие. У некоторых пациентов эналаприл с леркандипином имеет преимущества по сравнению с использованием эналаприла с амлодипином или эналаприла с гидрохлоротиазидом.

Ключевые слова: комбинация, артериальная гипертензия, леркандипин

Summary

Combined therapy of arterial hypertension: choosing the best option

A.V. Novytska, Ya.V. Korost, V.O. Sirik

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

Combination therapy of hypertension is recommended for patients with blood pressure figures above 160/100 mm Hg, as well as those with lower blood pressure, but have high risk of complications. Thanks to the combined use of two drugs potentiated their therapeutic activity, reduced the likelihood of side effects. One of the best combinations is considered to be a combination of the angiotensin-converting enzyme inhibitors with calcium channel blockers group, in particular lercanidipine with enalapril. Studies have shown that the use of this combination will stop the progression of hypertension and improve prognosis because it has a number of additional effects: affects the stiffness of vessels, cardio- with nephroprotection and has neuroregulatory impact. Some patients who receive enalapril and lercanidipine has advantages compared to the use of amlodipine with enalapril, or hydrochlorothiazide with enalapril.

Key words: combination, arterial hypertension, lercanidipine