

УДК 616.12-008.331.1:615.225.2

О.В. КАРПЕНКО¹, к. мед. н.; С.А. БОНДАРЧУК²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ;²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

Фіксована комбінація блокатора РАС та антагоніста кальцію: що обрати?

Резюме

У статті на основі результатів великих клінічних досліджень автори показують переваги комбінованої антигіпертензивної терапії при лікуванні артеріальної гіпертензії. Зокрема йдеться про застосування комбінації двох препаратів – блокатора ренін-ангіотензинової системи та блокатора кальцевих каналів, ефективність кожного при монотерапії була неодноразово підтверджена у клінічних дослідженнях. Показано, що комбінація блокатора РАС та антагоніста кальцію поєднує багато переваг, які мають її окремі компоненти, характеризується посиленими органопротекторними властивостями за рахунок адитивності клініко-фармакологічних ефектів. Таким чином, низькодозова комбінація антигіпертензивних препаратів із взаємодоповнюючою дією підвищує ефективність та покращує переносимість порівняно з високими дозами при монотерапії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, монотерапія, комбінована терапія, блокатори РАС, антагоністи кальцію

На сьогоднішній день актуальною в усьому світі залишається проблема прогресуючого зростання захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань. Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з основних причин смертності та інвалідизації населення як працездатного віку, так і хворих старших вікових груп. Вона вважається неінфекційною епідемією XX–XXI століть, найбільш поширеним фактором ризику серцево-судинних подій. Підвищення артеріального тиску (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 [23]. В Україні близько 1/3 дорослого населення має АГ, а недостатня ефективність лікування АГ залишається актуальною національною проблемою [49–51].

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 артерійол і підвищення споживання кардіоміоцитами кисню. Одним із ключових механізмів регуляції АТ є ренін-ангіотензин-альдостероновна система – як циркулююча, так і тканинна. Обидві системи беруть участь у регуляції тонузу судин, тиску в клубочках нирок, реабсорбції натрію та скоротливої функції міокарда. Активація симпатoadреналової системи відіграє важливу роль у розвитку серцево-судинних захворювань. Негативні ефекти гіперкатехоламініемії 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 частоти скорочень серця (ЧСС), вазоконстрикції периферичних і коронарних судин, порушенню серцевого ритму.

Ефективна антигіпертензивна терапія є одним із найважливіших заходів щодо зниження серцево-судинного ризику, в тому числі розвитку інсульту, інфаркту міокарда (ІМ) та раптової коронарної смерті. Як відомо, повної нормалізації АТ при АГ вдається досягти відносно рідко. Вищі серед інших країн показники досягнення цільових рівней АТ реєструвались у Франції та США, становили близько 33% та 27% відповідно. У більшості інших країн цей показник коливається від 5 до 20% [24]. В Україні ефективність лікування АГ становить 19% серед міського населення і тільки 8% – у сільській populacji [48, 50].

На сьогоднішній день згідно з сучасними рекомендаціями щодо лікування АГ більшість пацієнтів потребує прийому двох або більше лікарських засобів для досягнення цільових рівней АТ [13, 30]. Такі висновки було зроблено на основі результатів великих клінічних досліджень, що продемонстрували необхідність комбінованої терапії [7, 9, 16, 35, 38]. Низькодозова комбінація антигіпертензивних препаратів із взаємодоповнюючою дією підвищує ефективність та покращує переносимість порівняно з високими дозами при монотерапії [2, 33]. Починати лікування з фіксованої комбінації потрібно у пацієнтів з АТ на 20/10 мм рт.ст. вищим від цільового. Фіксована комбінація порівняно з вільною комбінацією зменшує кількість таблеток, які пацієнт повинен приймати, покращує його прихильність до лікування [3, 21, 29]. Перевагами фіксованої комбінації є краща прихильність пацієнтів до лікування та спрощення режиму прийому ліків, кращий контроль АТ порівняно з монотерапією, зменшення дозозалежних побічних реакцій, що спостерігаються при монотерапії високими дозами, синергізм плейотропних ефектів препаратів [4, 20, 27, 28]. Як відомо, монотерапія антигіпертензивними препаратами ефективна лише у 30–50% пацієнтів з м'якою АГ. У великих клінічних дослідженнях досягти цільового зниження АТ

вдавалося лише при застосуванні комбінації з двох та більше препаратів. Так, кількість таких пацієнтів у дослідженні SHEP становила 45%, MAPHY – 48,5%, ALLHAT – 62%, STOP-Hypertension – 66%, а у дослідженнях INVEST та LIFE комбінованої терапії потребувала переважна більшість хворих – 80% та 92% відповідно [10, 11].

Відповідно до європейських рекомендацій з лікування АГ до препаратів першої лінії відносять діуретики, блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС), антагоністи кальція, блокатори β -адренорецепторів. Досить перспективною є комбінація двох препаратів, ефективність кожного з яких при окремому застосуванні була неодноразово підтверджена у великих клінічних дослідженнях, – дигідропіридинового антагоніста кальцію амлодипіну з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) – лізиноприлом або блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА) – валсартаном.

Поступовість початку дії, її тривалість з незначними коливаннями концентрації у плазмі крові протягом доби вигідно вирізняють амлодипін серед інших дигідропіридинів. Встановлено, що амлодипін 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 генерації. Крім того, з'ясовано, що на відміну від інших антагоністів кальцію амлодипін має здатність взаємодіяти з недигідропіридиновими рецепторами кальцієвих каналів L-типу, забезпечуючи додаткову унікальність дії. Уповільнений зв'язок амлодипіну з рецепторами зумовлює відсутність або значне зменшення рефлекторної активації симпатичної нервової системи та пов'язаних з цим побічних ефектів, притаманних дигідропіридинам. Ренопротекторні властивості амлодипіну реалізуються завдяки усуненню вазоконстрикції ниркових судин (в тому числі аферентних судин клубочка) та покращенню ниркового кровотоку, в результаті чого підвищується швидкість клубочкової фільтрації, посилюється натрійурез, що доповнює антигіпертензивний вплив препарату [37]. У дослідженні VALUE амлодипін за своїми антигіпертензивними властивостями перевершував валсартан. При застосуванні амлодипіну вірогідно знизилася частота фатальних та нефатальних інсультів, серцево-судинних подій та процедур ревазуляризації, загальної смертності, нових випадків цукрового діабету та ниркової недостатності [45, 46].

Переваги іАПФ в лікуванні серцево-судинних захворювань вигідно відрізняють їх серед інших антигіпертензивних засобів. Ця група препаратів блокує активність РАС і проявляє ангіопротекторну, кардіопротекторну, нефропротекторну, антиатерогенну, протитромботичну дію. Засоби цієї групи здатні сприяти зниженню смертності та подовженню життя пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Блокада РАС зумовлює покращення тканинної перфузії, зменшення ремоделювання серця, зниження активності симпатoadреналової системи. Один із реальних шляхів впливу на ендотеліальну дисфункцію у хворих із серцево-судинними захворюваннями є зміни метаболізму брадикініну. Блокада тканинного (ендотеліального) АПФ із використанням інгібіторів АПФ зумовлює не тільки зменшення синтезу ангіотензину II (АII), але й сповільнення розпаду брадикініну, який негативно впливає на синтез оксиду азоту та гемореологічні показники.

Особливою властивістю лізиноприлу є його 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, а відсутність його метаболізму в печінці робить лізиноприл препаратом вибору при патології печінки, що часто визначається у пацієнтів похилого віку. Позитивний вплив лізиноприлу на деякі патофізіологічні механізми, що лежать в основі негативних наслідків гіпертрофії лівого шлуночка (нормалізація функції ендотелію та посилення ендотелійзалежної вазодилатації; стимуляція вивільнення оксиду азоту та простацикліну; цитопротекторний ефект; новоутворення капілярів у міокарді; гальмування агрегації тромбоцитів та посилення фібринолітичної активності крові) зумовлюють його ефективність при лікуванні хронічної серцевої недостатності (СН). Результати клінічних досліджень ATLAS та GISSI-3 дали можливість дійти висновку, що тривала терапія лізиноприлом позитивно впливає на виживання на всіх етапах розвитку СН [5, 18, 34, 36].

Отже, комбінація амлодипіну з лізиноприлом є однією з найбільш оптимальних у лікуванні різних категорій хворих на АГ завдяки ряду потенційно позитивних властивостей. Як відомо, обидва препарати мають потужну вазодилатуючу дію, проте механізми, завдяки яким вона реалізується, – різні. Цим зумовлюється потенціювання гіпотензивного впливу та висока ефективність у широкого кола пацієнтів з АГ. Слід зазначити, що іАПФ 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 представник метаболічно-нейтральних антигіпертензивних засобів можна обґрунтовано використовувати у разі подагри, цукрового діабету, ознак метаболічного синдрому, посилюючи антигіпертензивні та органопротекторні ефекти лізиноприлу. Більше того, у хворих на АГ та цукровий діабет прийом лізиноприлу 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 у осіб з надмірною масою тіла без АГ, покращував толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну за наявності АГ [37].

Комбінація лізиноприлу та амлодипіну чинить позитивний вплив на нирки, який з одного боку, зумовлений дією на еферентні артерії клубочків, а з іншого боку – на аферентні судини, в результаті це сприяє зменшенню внутрішньоклубочкового тиску та екскреції альбуміну, що вкрай важливо для пацієнтів з діабетичною нефропатією.

Відомо, що основним механізмом зростання вмісту NO на фоні застосування амлодипіну є попередження його руйнування. У поєднанні з пригніченням лізиноприлом тканинної ланки РАС в ендотелії досягається досить потужний механізм регулювання його функції. Доведено, що комбінація малих доз амлодипіну та лізиноприлу за впливом на ендотеліальну функцію еквівалентна монотерапії великими дозами цих препаратів [3].

Отже, комбінація амлодипіну з лізиноприлом поєднує багато переваг, які мають її окремі компоненти, характеризується посиленнями органопротекторними властивостями за рахунок адитивності клініко-фармакологічних ефектів. У багатоцентровому дослідженні HAMLET, що проводилося в Угорщині як рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване, продемонстровано, що ефективність ком-

бінованої терапії перевищувала відповідні показники у групах монотерапії та дозволила зменшити частоту побічних ефектів [14]. Угорський інноваційний фонд у 2005 році нагородив препарат Екватор премією «Інноваційний Грандпрі» як кращий угорський винахід року.

В 1994 році з'явився перший блокатор рецепторів АII лозартан, і у лікарів були особливі сподівання на новий клас антигіпертензивних засобів, тому що вважалося, що БРА краще, ніж ІАПФ, блокують дію АII. На сьогодні показання до призначення сартанів істотно розширилися: АГ, діабетична нефропатія, мікральбумінурія/протеїнурія, гіпертрофія лівого шлуночка, перенесений ІМ, СН, фібриляція передсердь, метаболічний синдром, гіперурикемія, кашель під час прийому ІАПФ.

БРА 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 органопротекторний ефект. Окремо 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 (хімази, тоніну або катепсину G). Такі переваги плюс хороша переносимість БРА зумовили проведення численних досліджень, які продемонстрували, що БРА ефективно знижують АГ, зменшують частоту розвитку інсульту, покращують симптоматику при СН, зменшують прогресування нирок при цукровому діабеті та випадки пароксизмів фібриляції передсердь [6, 11, 12, 24, 25, 32, 46, 47]. Однак поряд із позитивними результатами використання БРА з'явилися свідчення, що не все так добре. Деякі експериментальні дослідження показали, що блокада рецепторів АII 1-го типу може призвести до активізації рецепторів АII 2-го типу, в результаті чого можливі негативні ефекти та наслідки [1, 26, 31, 44]. Існує ряд досліджень, які показали негативні результати використання БРА щодо ризику розвитку ІМ [17, 22, 40–42] та відсутність впливу на смертність [41]. І. Sipahi та співавтори в 2010 році представили результати мета-аналізу, що доводили вплив БРА на ризик виникнення раку [39], однак в наступному році інший мета-аналіз спростував ці дані [8].

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 [Fitchett D. The ONTARGET], в яких обидва класи антигіпертензивних препаратів виявились ефективними щодо попередження кардіоваскулярних подій без достовірної різниці між ними.

Отже, 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 сприяли проведенню авторами дослідження щодо порівняння ефективності використання фіксованої комбінації блокатора РАС з антагоністом кальцію як представників антигіпертензивних препаратів першої лінії в лікуванні АГ (амлодипіну з лізіноприлом та амлодипіну з валсартаном), результати якого будуть представлені в наступних публікаціях.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Akishita M., Horiuchi M., Yamada H. et al. Inflammation influences vascular remodeling through AT2 expression and signaling // *Physiol. Genom.* – 2000. – Vol. 2. – P. 13–20.
2. Allemann Y., Fraile B., Lambert M. et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study // *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). – 2008. – Vol. 10. – P. 185–194.
3. Arslanagic A., Zulic I., Bajraktarevic A. Clinical study on safety and efficacy of the administration of amlodipine in a combination with lisinopril in hypertensive patients // *Med. Arh.* – 2005. – Vol. 59 (6). – P. 346–348.
4. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S. et al. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis // *Am. J. Medic.* – 2007. – Vol. 120. – P. 713–719.
5. Beller B., Bulle T., Bourge R.C. et al. Lisinopril versus placebo in the treatment of heart failure: the Lisinopril Heart Failure Study Group // *J. Clin. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 35, №7. – P. 673–680.
6. Brenner B., Cooper M., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 861–869.
7. Calhoun D., Glazer R., Yen J. et al. Effect of age, gender, race and ethnicity on efficacy of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in patients with moderate to severe hypertension. Presented at American Society of Hypertension, 24th Annual Scientific Meeting and Exposition. – May 6–9, 2009, San Francisco, CA.
8. Connolly S., Yusuf S., Swedberg K. et al. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138 769 individuals // *J. Hypertension.* – 2011. – Vol. 29 (4). – P. 623–635.
9. Corrao G., Nicotra F., Parodi A. et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice // *Hypertension.* – 2011 Oct. – Vol. 58 (4). – P. 566–572.
10. Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A. et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). – 2002 Nov–Dec. – Vol. 4 (6). – P. 393–404.
11. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
12. Demers C., McMurray J.J., Swedberg K. et al. Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294. – P. 1794–1798.
13. Elliot W.J. Is fixed combination therapy appropriate for initial hypertension treatment? // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2002. – Vol. 4. – P. 278–285.
14. Farsang Csaba a HAMLET Vizsgalok neveben. A lisinopril es amlodipin kombinaciojanak elonyei az antihypertensiv terapiaban. A Hypertoniaban adott Amlodipin 5 mg es Lisinopril 10 mg tablettak hatekonysaganak es toleralhatosaganak osszehasonlito vizsgalata kulon es Egyutt alkalmazott Terapiakent (HAMLET). Multicentrikus vizsgalat eredmenyei // *Hypertonia es nephrologia.* – 2004. – Vol. 8 (2). – P. 72–78.
15. Fitchett D. Results of the ONTARGET and TRANSCEND studies: an update and discussion // *Vascular Health and Risk Management.* – 2009. – Vol. 5. – P. 21–29.
16. Flack J.M., Calhoun D.A., Satlin L. et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study // *J. Hum. Hypertens.* – 2009. – Vol. 23. – P. 479–489.
17. Granger B., McMurray J.J., Yusuf S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 772–776.
18. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343 (8906). – P. 1115–1122.
19. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group // *Lancet.* – 1998, Jun 13. – Vol. 351 (9118). – P. 1755–1762.
20. Hassanein A., Desai A., Verma A. et al. EXCEED: Exforge-intensive control of hypertension to evaluate efficacy in diastolic dysfunction: study rationale, design, and participant characteristics // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2009 Dec. – Vol. 3 (6). – P. 429–439.
21. Jamerson K.A., Nwose O., Jean-Louis L. et al. 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 // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17 (6). – P. 495–501.
22. Julius S., Kjeldsen S., Brunner H. et al. VALUE trial: long term blood pressure trends in 13449 patients with hypertension and high cardiovascular risk // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 16. – P. 544–548.
 23. John M., Flack J. Epidemiology and unmet needs in hypertension // *Manag. Care Pharm.* – 2007. – Vol. 13 (8, suppl. B). – P. 2–8.
 24. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 2022–2031.
 25. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // *Kidney international supplements.* – 2012. – Vol. 2. – P. 337–414.
 26. Kim M.P., Zhou M., Wahl L.M. Angiotensin II increases human monocyte matrix metalloproteinase-1 through the AT2 receptor and prostaglandin E2: implications for atherosclerotic plaque rupture // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78. – P. 195–201.
 27. Kostis J.B. Antihypertensive Therapy With CCB/ARB Combination in Older Individuals: Focus on Amlodipine/Valsartan Combination // *Am. J. Ther.* – 2010, Mar–Apr. – Vol. 17 (2). – P. 188–196.
 28. Krzesinski J.M., Cohen E.P. Exforge (amlodipine/valsartan combination) in hypertension: the evidence of its therapeutic impact // *Core Evid.* – 2010, Jun 15. – Vol. 4. – P. 1–11.
 29. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281–1357.
 30. Manze M., Rose A.J., Orner M.B. et al. Understanding Racial Disparities in Treatment Intensification for Hypertension Management // *J. Gen. Intern. Med.* – 2010 Apr. – Vol. 25 (8). – P. 819–825.
 31. Mehta J.L., Li D.Y., Yang H., Raizada M.K. Angiotensin II and IV stimulate expression and release of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured human coronary artery endothelial cells // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 789–794.
 32. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 767–771.
 33. Oparil S., Giles T., Ofili E.O. et al. Moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy // *J. of Hyper.* – 2011. – Vol. 29. – P. 161–170.
 34. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. 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 // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100, №23. – P. 2312–2318.
 35. Payne K.A., Esmonde-White S. Observational studies of antihypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence? // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2000 Dec. – Vol. 2 (6). – P. 515–524.
 36. Pilote L., Abrahamowicz M., Eisenberg M. et al. Effect of different angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure // *CMAJ.* – 2008. – Vol. 178, №10. – P. 1303–1311.
 37. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102 (13). – P. 1503–1510.
 38. Sica D.A. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats // *Drugs.* – 2002. – Vol. 62 (3). – P. 443–462.
 39. Sipahi I., Debanne S.M., Rowland D.Y., Simon D.I., Fang J.C. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11 (7). – P. 627–636.
 40. Strauss M., Lonn E., Verma S. 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 // *European Heart Journal.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2351–2353.
 41. Strauss M., Hall A. Angiotensin Receptor Blockers May Increase Risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 838–854.
 42. Strippoli G.F., Craig M., Deeks J.J., Schena F.P., Craig J.C. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review // *BMJ.* – 2004. – Vol. 9 (329). – P. 828.
 43. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1547–1559.
 44. Vacanti L. Could angiotensin receptor blockers and activation of AT2 induce plaque rupture, rather than repair? // *BMJ.* – 2004. – rapid Response (23 Dec. 2004).
 45. Waerber B., Rullope L.M. Amlodipine and valsartan as components of a rational and effective fixed-dose combination // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5 (1). – P. 165–174.
 46. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // *Lancet.* – 2004, Jun 19. – Vol. 363 (9426). – P. 2047–2051.
 47. Wolf G. The road not taken: role of angiotensin II type 2 receptor in pathophysiology // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 195–198.
 48. Горбась І.М., Барна О.М., Сакалош В.Ю., Бакуменко М.А. Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів // *Ліки України.* – 2010. – №1. – С. 4–9.
 49. Кардіологія для сімейних лікарів: навч. посіб. Є.Х. Заремби, Ю.Г. Кияк, Л.Я. Бабиніна та ін. / За ред. Є.Х. Заремби. – К.: Поліграфіст, 2001. – 532 с.
 50. Справочник по кардіології / Под ред. В.И. Целуйко. – К.: Библиотека «Здоровье Украины», 2014. – 542 с.
 51. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – Київ, 2014. – 280 с.

Резюме

Фиксированная комбинация блокатора РАС и антагониста кальция: что выбрать?

Е.В. Карпенко¹, С.А. Бондарчук²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев;

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

В статье на основании результатов больших клинических исследований авторы демонстрируют преимущества комбинированной антигипертензивной терапии при лечении артериальной гипертензии. В частности, речь идет о применении комбинации двух препаратов – блокатора ренин-ангиотензиновой системы и блокатора кальциевых каналов, эффективность каждого при монотерапии была не однократно подтверждена в клинических исследованиях. Показано, что комбинация блокатора РАС и антагониста кальция имеет множество преимуществ, которые имеют ее отдельные компоненты, характеризуется усиленными органопротекторными свойствами за счет аддитивности клинико-фармакологических эффектов. Таким образом, низкодозовая комбинация антигипертензивных препаратов с взаимодополняющим действием повышает эффективность и улучшает переносимость по сравнению с высокими дозами при монотерапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, монотерапия, комбинированная терапия, блокаторы РАС, антагонисты кальция

Summary

Fixed combination of RAS blocker and calcium channel blocker: what to choose?

O.V. Karpenko¹, S.A. Bondarchuk²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv;

²Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

In the article, based on the results of large clinical studies, the authors show the benefits of combined antihypertensive therapy. In particular, the use of two drugs combination – the blocker of the renin-angiotensin system and the calcium channel blocker – has been used. The efficacy of each medication monotherapy has been repeatedly confirmed in clinical trials. It has been shown that the combination of a RAS blocker and calcium channel blocker combines many advantages with its individual components, characterized by enhanced organoprotective properties due to the additivity of clinical and pharmacological effects. Thus, the low dose combination of antihypertensive drugs with complementary effects increases the efficacy and improves tolerability versus high doses in monotherapy.

Key words: arterial hypertension, monotherapy, combined therapy, RAS blockers, calcium channel blocker