

УДК 616.12-008.331

О. В. КАРПЕНКО

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

## Вибір оптимальної антигіпертензивної терапії

### Резюме

У статті розглянуто підходи до вибору оптимальної антигіпертензивної терапії з метою досягнення цільового АТ у пацієнтів з АГ відповідно до останніх Рекомендацій з гіпертензії Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (European Society of Hypertension; ESH) та Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology; ESC), а також циркадного ритму АТ.

Перевагу слід віддавати фіксованим комбінаціям блокаторів ренін-ангіотезин-альдостеронової системи, до яких належать блокатори рецепторів ангіотензину II та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, з антагоністами кальцію. Прийом такої фіксованої комбінації на ніч дозволяє запобігти вранішньому підйому артеріального тиску, коли у пацієнтів з артеріальною гіпертензією зазвичай виникають серцево-судинні катастрофи.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, циркадний ритм артеріального тиску, лізиноприл, амлодіпін, Екватор

Проблема незадовільного контролю артеріального тиску (АТ) та вибору оптимальної антигіпертензивної терапії є складною задачею сучасної медицини. Як обрати оптимальний антигіпертензивний засіб? Коли лікар вирішує це питання з конкретним пацієнтом, він має чітко розуміти, що кінцева мета гіпотензивної терапії – це досягнення цільових значень АТ. При її призначенні він повинен керуватися клінічними настановами, протоколами та алгоритмами лікування, враховувати коморбідні стани, циркадний ритм АТ та конкретну ситуацію у даного пацієнта. Бажано використовувати препарати, які мають органопротекторні властивості, та надавати перевагу фіксованим комбінаціям антигіпертензивних засобів.

У структурі смертності від усіх хвороб серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають найбільшу частку. За останнє десятиріччя кількість смертей від захворювань системи кровообігу неухильно зростає. Тому питання адекватного їх контролю, зокрема й артеріальної гіпертензії (АГ), є надзвичайно актуальним.

Загальновідомо, що навіть несуттєве зниження АТ приводить до зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смерті від них. Так, у мета-аналізі результатів 61 проспективного, обсерваційного дослідження з участю 1 млн дорослих (12,7 млн людино/років) було показано, що **зниження середнього систолічного АТ (САТ) навіть на 2 мм рт. ст. приводить до зниження ризику смерті на 7 % у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та на 10 % у пацієнтів з інсультом.** Отже, необхідно ретельно підбирати схему антигіпертензивної терапії.

Великою проблемою на сьогоднішній день є **резистентна АГ.** Неконтрольована АГ призводить до

пошкодження органів-мішеней й відповідно до збільшення смертності таких хворих. І хоча резистентна АГ досить часто трапляється в практиці лікаря, потрібно **виключити псевдорезистентну АГ:** використовувати повнодозові комбінації антигіпертензивних препаратів, працювати над тим, щоб хворий був комплаєнтним. І лише тоді, коли всі ці умови дотримані, АГ можна називати резистентною.

Які можливі **оптимальні комбінації класів антигіпертензивних препаратів?** Оптимально комбінувати **блокатори ренін-ангіотезин-альдостеронової системи (РААС)**, до яких належать блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) **з антагоністами кальцію (АК)** або **блокатори РААС з діуретиками.** Схема можливих комбінацій класів антигіпертензивних препаратів з визначенням препаратів першої лінії і урахуванням коморбідних станів (рис. 1) була викладена в Рекомендаціях з гіпертензії Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (European Society of Hypertension; ESH) та Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology; ESC) (далі – Рекомендації ESH/ESC) 2013 року.

Тільки дигідропіриди-  
ни в поєднанні  
з В-блокаторами  
(за винятком верапамі-  
лу або дилтіазему для  
контролю частоти при  
фібриляції передсер-  
дь (ФП)). Тіазиди+  
β-блокатори підвищу-  
ють ризик нових  
проявів ЦД  
**Комбінація ІАПФ +  
БРА бентежать (ІІІА)**

Mancia G. et al.  
J. Hypertens. 2013;  
31:1281–1357

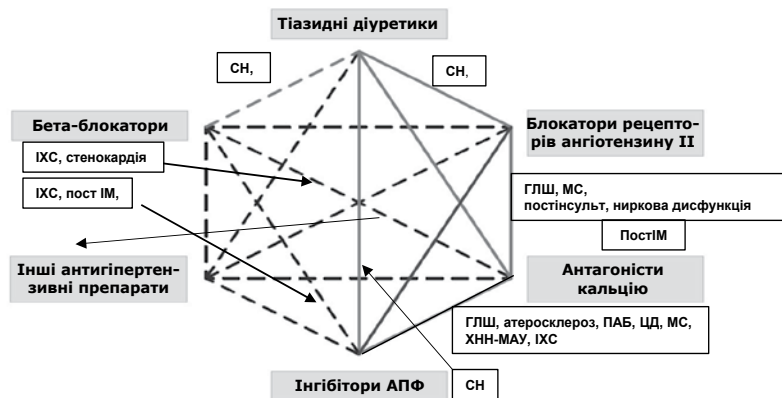


Рис. 1. Можливі комбінації класів антигіпертензивних препаратів (Рекомендації ESH/ESC, 2013)

Кінцевою метою антигіпертензивної терапії є досягнення цільових рівнів АТ. Як показано в таблиці, цільові значення АТ для пацієнтів загальної популяції, хворих на цукровий діабет (ЦД) та пацієнтів похилого віку дещо відрізняються.

**Таблиця.** Цільові рівні артеріального тиску

| Настанови                  | Цільовий АТ (мм рт. ст.)     |                              |                                     |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
|                            | пацієнти загальної популяції | пацієнти з цукровим діабетом | пацієнти похилого віку (≥ 80 років) |
| ESC/EASD 2013 <sup>1</sup> |                              | <140/85*                     |                                     |
| ESH/ESC 2013 <sup>2</sup>  | < 140/90                     | < 140/85                     | < 150/90                            |
| NICE 2011 <sup>3,4</sup>   | < 140/90                     | < 140/80**                   | < 150/90                            |
| ASH/ISH 2013 <sup>5</sup>  | < 140/90                     | < 140/90**                   | < 150/90                            |
| JNC 8 2014 <sup>6</sup>    | < 140/90                     | < 140/90**                   | < 150/90 (≥ 60 років)               |
| ADA 2015 <sup>7</sup>      |                              | < 140/90                     |                                     |
| ESC/ESH 2018 <sup>8</sup>  | < 130/80                     | < 130/80                     | < 140/80                            |

\*CAT < 130 мм рт. ст. – при нефропатії.

\*\*AT < 130/80 мм рт. ст. – при хронічному захворюванні нирок і альбумінурії.

1. ESC/EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035–87.
2. ESH/ESC. *J Hypertens* 2013;31:1281;
3. <http://guidance.nice.org.uk/CG127>;
4. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg87>;
5. Weber. *J Hypertens* 2014;32:3–15;
6. James. *JAMA* 2014;5;311:507–20.
7. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38[suppl. 1]:S1–S94.
8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, Issue 33, P. 3021–3104

**Стратегія медикаментозного лікування неускладненої АГ**, згідно з Рекомендаціями ESH/ESC 2018 року (рис. 2), включає покрокове призначення фіксованих комбінацій (декілька препаратів в одній таблетці) та посилення антигіпертензивної терапії до досягнення цільових рівнів АТ. **Початкова терапія** повинна включати **подвійну фіксовану комбінацію** (блокатор РААС з АК або діуретиком). **На другому кроці** має бути призначена **потрійна терапія**: блокатор РААС з АК та діуретиком. У разі **резистентної гіпертензії** призначається **чотириккомпонентна терапія** (блокатор РААС з АК та діуретиком + спіронолактон або інший діуретик або альфа-блокатор або бета-блокатор).

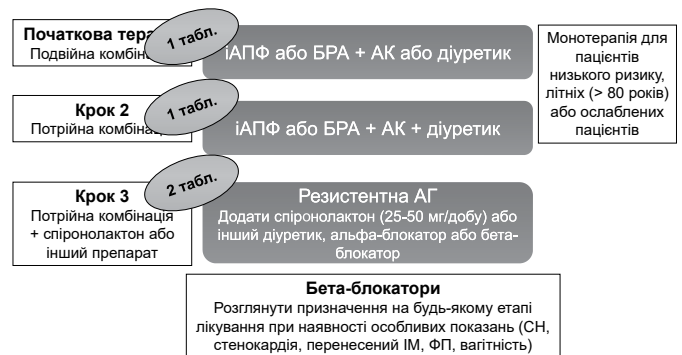
При застосуванні тієї чи іншої комбінації антигіпертензивних препаратів необхідно **враховувати особливості циркадного ритму АТ**. Так, якщо фіксована комбінація включає **діуретик**, тоді її доцільно призначати **вранці**, а коли **блокатор РААС з АК – на ніч**. Для підвищення комплаєнтності хворого до антигіпертензивної терапії потрібно максимально використовувати фіксовані комбінації препаратів: блокатор РААС і АК або діуретик.

Останнім часом спостерігається світова тенденція до зростання захворюваності на ЦД та метаболічний синдром (МС) з АГ, яка ускладнюється **хронічною хворобою нирок (ХХН)** внаслідок ураження нирок як органів-мішеней. **Стратегія медикаментозного лікування АГ при ХХН** (Рекомендації ESH/ESC, 2018) (рис. 3) така ж, як при неускладненій АГ: покрокове застосування дво-, три-, чотириккомпонентної терапії блокаторами РААС + АК або/та діуретик з додаванням спіронолактону або іншого діуретика, або альфа-блокатора, або бета-блокатора

до досягнення цільових значень АТ. **Особливістю ведення** таких пацієнтів є:

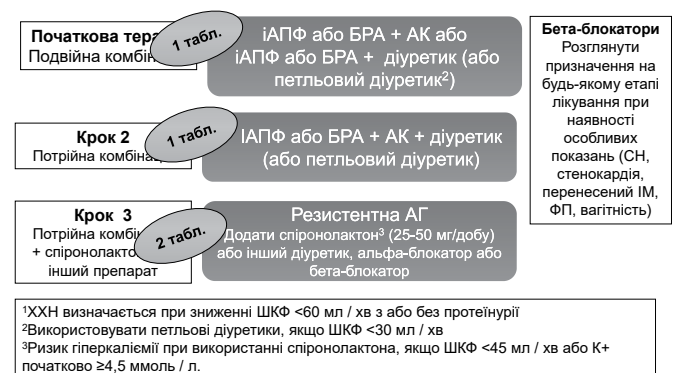
- постійний моніторинг рівня калію в сироватці крові та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ);
- врахування протипоказань до застосування препаратів групи РААС залежно від стадії ХХН.

Загальновідомо, що **ранкове підвищення АТ призводить до збільшення серцево-судинного ризику**. Коливання АТ у нічний період залежать від фази сну. У першій половині ночі превалює глибокий сон, коли АТ знижується до мінімального. У другій половині ночі переважає неглибокий сон, що асоціюється з нетривалими епізодами підвищення АТ у відповідь на зовнішні подразники. При дослідженні з використанням внутрішньоартеріального моніторингу в осіб із нормальним АТ встановлено, що ранкове підвищення АТ відбувається до пробудження. Ранковий пік АТ обумовлений дією циркадних ритмів симпатoadреналової системи і нейрогуморальних вазоактивних субстанцій, зокрема мелатоніну.



Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018; 39(33): 3021-3104

**Рис. 1.** Можливі комбінації класів антигіпертензивних препаратів (Рекомендації ESH/ESC, 2013)



Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018; 39(33): 3021-3104

**Рис. 3.** Стратегія медикаментозного лікування АГ при хронічній хворобі нирок<sup>1</sup> (Рекомендації ESH/ESC, 2018)

<sup>1</sup>Залежно від величини ступеня нічного зниження систолічного артеріального тиску, або добового індексу (ДІ САТ), як правило, виділяють 4 типи добових кривих АТ:

- **діппери** (нормальне зниження артеріального тиску в нічні години, ДІ САТ = 10 - 20%),
- **нон-діппери** (недостатнє зниження АТ, ДІ САТ < 10%),
- **овер-діппери** (надмірне зниження артеріального тиску, ДІ САТ > 20 %);
- **реверс-діппери** (найт-пікери, у яких відбувається парадоксальне підвищення артеріального тиску в нічний час: нічна гіпертензія, ДІ САТ < 0).

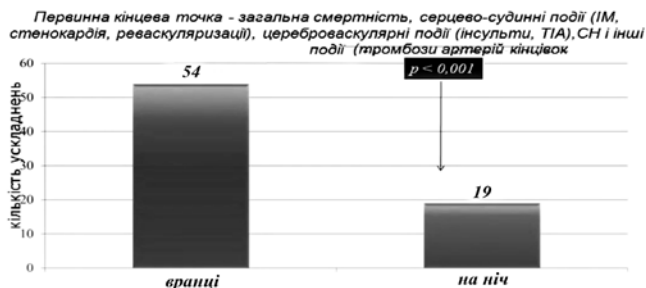
Рівень мелатоніну у сироватці крові знижується з віком та у пацієнтів з АГ, ішемічною хворобою серця (ІХС), серцевою недостатністю (СН). Отже, у хворих на АГ, як правило, порушений добовий профіль АТ. Якщо в нормі люди мають бути діпперами, у яких вночі знижується АТ, то пацієнти з АГ – це нон-діппери або найт-пікери, у яких дуже часто порушений добовий профіль АТ.

Тож постає питання: «**Коли призначати антигіпертензивну терапію: вранці чи ввечері?**». З метою запобігання ранковому підвищенню АТ і смертності пацієнтів від серцево-судинних катастроф антигіпертензивну терапію потрібно призначати **ввечері**, що доведено в дослідженні МАРЕС. У цьому відкритому проспективному рандомізованому дослідженні зі сліпими кінцевими точками проводилося спостереження за 2 156 пацієнтами з АГ (776 з резистентною і 1380 з вперше виявленою АГ) протягом 5,6 року. Учасники МАРЕС були поділені на дві групи: пацієнти 1 групи отримували всі препарати вранці, а пацієнти 2 групи –  $\geq 1$  препарату на ніч. Усім обстеженим вимірювали офісний АТ та використовували 48-годинне холтерівське моніторування АТ. **Дослідження МАРЕС** показало, що **призначення антигіпертензивних препаратів на ніч утричі знижує ризик всіх серцево-судинних ускладнень** (рис. 4).

Згідно з Рекомендаціями ESH/ESC (2018), оптимальними фіксованими комбінаціями є блокатор РААС та АК або блокатор РААС та діуретик. Водночас застосування останньої обмежено виключно ранковим прийомом у зв'язку з тим, що діуретик призначати на ніч недоцільно. Тому **оптимальною фіксованою комбінацією, яку можна застосовувати ввечірні часи, є блокатор РААС з АК**, зокрема, **іАПФ лізиноприл та АК амлодипін**. Органопротекторні властивості цієї комбінації зумовлюють її високу ефективність при таких коморбідних станах, як МС, ЦД, ІХС, ХХН.

**Лізиноприл** забезпечує 24-годинний ефект контролю АТ за рахунок тривалого періоду напіввиведення (12 годин) і високого (до 70 %) залишкового терапевтичного ефекту. Дослідження, в якому вивчалася хронотерапія лізиноприлом (8 тижнів терапії 40 пацієнтів з АГ 1–2 ступенів), продемонструвало, що прийом лізиноприлу 20 мг на ніч (близько 22 години) достовірно більше знижує систолічний АТ (САТ) і діастолічний АТ (ДАТ) з 6 до 11 ранку, ніж денний його прийом о 8:00 або 16:00. Отже, прийом лізиноприлу на ніч сприяє нормалізації циркадного ритму АТ і запобігає підйомам АТ у ранкові години у пацієнтів з АГ.

**Амлодипін** у середньотерапевтичних дозуваннях 5–10 мг, окрім потужного антигіпертензивного ефекту, проявляє ще й антиатеросклеротичний і протиішемічний ефекти, є метаболічно нейтральним, тому може використовуватися на всіх стадіях ХХН.



**Рис. 4.** Результати дослідження МАРЕС: триразове зменшення ризику всіх серцево-судинних ускладнень при розділеному прийомі  $\geq 1$  препарату на ніч

**У разі комбінації АК та блокатора РААС нівелюється така побічна дія АК, як набряки.** Тобто якщо монотерапія АК амлодипіном може викликати периферійні набряки, то його комбінація з блокатором РААС – іАПФ лізиноприлом нівелює цей побічний ефект.

**Фіксована комбінація лізиноприл/амлодипін** представлена на українському фармацевтичному ринку препаратом **Екватор**, який має сприятливий вплив на добовий профіль АТ, як САТ, так і ДАТ. Як показано на рисунку 5, при його прийомі серед хворих на АГ зменшується питома вага нон-діпперів та найт-пікерів за рахунок збільшення кількості діпперів – пацієнтів з нормальним добовим профілем АТ.

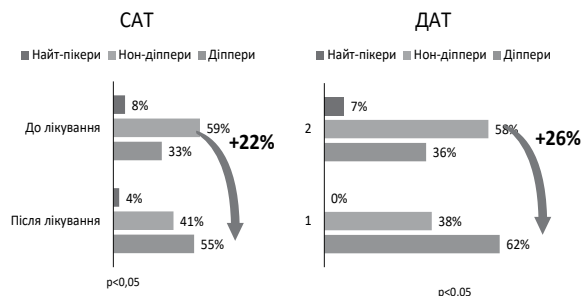
Препарат Екватор випускається у трьох формах дозування для індивідуального підбору антигіпертензивної терапії:

- **лізиноприл/амлодипін 10 мг / 5 мг – для стартової і підтримувальної терапії:** 140/90 мм рт. ст. > АТ < 160/100 мм рт. ст. на тлі проведеної терапії;
- **лізиноприл/амлодипін 20 мг / 5 мг – для захисту органів-мішеней:**
- 140/90 мм рт. ст. > АТ < 180/110 мм рт. ст.;
- забезпечує посилення гіпотензивного ефекту без збільшення дози амлодипіну (при схильності до набряку гомілок);
- сприяє посиленню органопротекторної дії;
- лізиноприл/амлодипін 20 мг / 10 мг – для максимального гіпотензивного ефекту;
- при неефективності проведеної терапії і / або зберігається АТ  $\geq 180/110$  мм рт. ст.;
- чинить посилену органопротективну та антиангінальну дії.

Отже, при виборі оптимальної антигіпертензивної терапії з метою досягнення цільового АТ у хворих на АГ відповідно до останніх Рекомендацій ESH/ESC та циркадного ритму АТ перевагу слід віддавати фіксованим комбінаціям блокатора РААС (іАПФ або БРА) і АК: препарат **Екватор** – фіксована комбінація іАПФ лізиноприлу та АК амлодипіну – відповідає цим вимогам і може розглядатися як для старту, так і для продовження лікування АГ. **Прийом 1 таблетки Екватор на ніч дозволяє знизити передранковий підйом АТ.** Він є метаболічно нейтральною комбінацією, проявляє органопротекторні властивості, забезпечує захист органів-мішеней у пацієнтів із коморбідною патологією (МС, ЦД, ІХС, ХХН), зниження ризику виникнення серцево-судинних катастроф і таким чином подовжує тривалість життя пацієнтів.

#### Додаткова інформація.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.



**Рис. 5.** Екватор має сприятливий вплив на добовий профіль АТ

## Резюме

### Выбор оптимальной антигипертензивной терапии

О. В. Карпенко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

В статье рассматриваются подходы к выбору оптимальной антигипертензивной терапии с целью достижения целевого АД у пациентов с АГ согласно последним Рекомендациям по гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension; ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology; ESC), а также циркадного ритма АД. Предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям блокаторов ренин-ангиотезин-альдостероновой системы, к которым относят блокаторы рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ, с антагонистами кальция. Прием такой фиксированной комбинации на ночь позволяет предотвратить утренние подъемы артериального давления, когда у пациентов с артериальной гипертензией обычно возникают сердечно-сосудистые катастрофы.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, циркадный ритм артериального давления, лизиноприл, амлодипин, Экватор

## Summary

### Choosing the optimal antihypertensive therapy

O. V. Karpenko

O. O. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

The article considers approaches to the selection of optimal antihypertensive therapy in order to achieve the target blood pressure in patients with hypertension in accordance with the latest Recommendations on hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC), as well as the circadian rhythm of blood pressure. Fixed combinations of renin-angiotensin-aldosterone system blockers, which include angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors, with calcium antagonists should be preferred. Taking such a fixed combination at night can prevent the morning rise in blood pressure, when patients with hypertension usually have cardiovascular accidents.

**Key words:** arterial hypertension, circadian rhythm of arterial pressure, lisinopril, amlodipine, Equator