

УДК: 616.12 – 008.331.1 - 085

РОЛЬ ТА МІСЦЕ ФІКСОВАНИХ КОМБІНАЦІЙ ПРЕПАРАТІВ В СУЧАСНОМУ ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Журавльова Л.В., Філоненко М.В.

Харківський національний медичний університет

В статті представлені сучасні принципи лікування артеріальної гіпертензії. Наведені показання до комбінованої терапії артеріальної гіпертензії. Висвітлено роль найбільш уживаних фіксованих комбінацій, їх переваги та недоліки. Показано, що застосування фіксованих комбінацій лікарських засобів полегшує режим їх прийому і покращує комплаєнс, спрощує досягнення цільових рівнів артеріального тиску. Надані дані щодо місця української фіксованої комбінації «Тонорма» в лікуванні артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цільові рівні артеріального тиску, кардіоваскулярний ризик, комбінована терапія, фіксовані комбінації.

Як відомо, з 1999 року в Україні діє Національна Програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (АГ), метою якої є зниження захворюваності населення на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, судинні ураження мозку, смертності від ускладнень гіпертензії, підвищення тривалості і якості життя хворих на серцево-судинні захворювання [6]. Артеріальна гіпертензія – одне з найпоширеніших хронічних захворювань людини. За даними офіційної статистики МОЗ на 1 січня 2011 року в Україні було зареєстровано 12122512 хворих на АГ, що складає 32,2% дорослого населення країни. Спостерігається стійке зростання поширеності АГ – більше, ніж удвічі в порівнянні з 1998 р. та на 170% у порівнянні з 2000 роком. Зростання поширеності АГ є, з одного боку, свідченням ефективної роботи закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу, з виявлення артеріальної гіпертензії. З іншої сторони, це вказує на невинний процес поширення захворювання серед населення України [2]. Наведені дані є співставними з даними європейських країн, де гіпертензивні хворі становлять

30-45% від загальної чисельності населення, з тенденцією до різкого збільшення кількості таких хворих з віком [27]. Варто зауважити, що істотне збільшення поширеності АГ в Україні в останні роки супроводжується стабілізацією показника захворюваності на мозковий інсульт. Подібна динаміка є свідченням позитивних зрушень, досягнутих за рахунок покращення роботи з хворими на АГ. Але навіть за наявності позитивних змін, статистичні показники все ще залишаються вкрай тривожними: серед осіб з підвищеним артеріальним тиском (АТ) знають про наявність захворювання 67,8 % сільських і 80,8 % міських мешканців, лікуються – відповідно 38,3 та 48,4 %, ефективність лікування складає 8,1 та 18,7 %. За останні 5 років спостерігається зменшення цих показників, і за даними 2011 року ефективність контролю АТ в міській популяції складала менше 15%. Отже, ситуація щодо контролю АГ незадовільна як у сільській популяції, так і в міській, проте у сільській місцевості вона вкрай несприятлива [3].

Таким чином, проблема ефективного контролю АГ серед населення України потребує подальшої активізації зусиль медичних працівників закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу, спрямованих на виявлення хворих з підвищеним АТ, створення у них мотивації до тривалого, а не епізодичного медикаментозного лікування, досягнення цільових рівнів АТ і корекції супутніх факторів ризику.

Головною метою лікування АГ є зниження смертності від серцево-судинних захворювань. У плацебо-контрольованих дослідженнях доведено, що зниження АТ редукує частоту фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій, причому переваги показані для ініціації терапії препаратами першої лінії: діуретиками (тіазидові, хлорталідон, індапамід), бета-блокаторами, антагоністами кальцію, інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) або блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА II). Порівняльні дослідження різних антигіпертензивних засобів (або їх комбінацій) не довели, що за умови однакового зниження АТ є відмінності в редукції кардіоваскулярного ризику. Таким чином, як дослідження, так і їх метааналізи

підтверджують визначальне значення власне зниження АТ для зниження всіх видів кардіоваскулярних подій - інсульту, інфаркту міокарда та серцевої недостатності, незалежно від застосованих антигіпертензивних засобів [29].

Специфічні, незалежні від зниження артеріального тиску ефекти антигіпертензивних засобів більш значимі для подій, що виникають на ранніх етапах кардіоваскулярного континууму: наприклад, запобігання субклінічних уражень органів, профілактика станів, що обумовлюють високий кардіоваскулярний ризик, - цукрового діабету, ниркової недостатності, фібриляції передсердь [17].

Варто нагадати, що цільові рівні АТ за рекомендацією Європейського товариства кардіологів становлять 140/90 мм.рт.ст., а у пацієнтів підвищеного ризику, зокрема з цукровим діабетом, у тих, хто переніс інфаркт міокарда, інсульт чи має ниркову недостатність, цільовий рівень АТ не повинен перевищувати показники 130/80 мм.рт.ст [26]. На жаль, в практичній медицині такі рівні досягаються не часто.

Серед основних принципів лікування АГ на сучасному етапі варто виділити наступні [8]:

1. Лікування, як немедикаментозне так і медикаментозне, повинно бути розпочате якомога раніше і проводитися постійно, зазвичай, все життя. Поняття “курсове лікування” до антигіпертензивної терапії неприйнятне.
2. Немедикаментозне лікування (модифікація способу життя), що включає дієтичні рекомендації, заборону паління, обмеження вживання солі, корекцію маси тіла, фізичні вправи тощо, повинно проводитися всім особам з підвищеним АТ.
3. Схема лікування повинна бути максимально простою, за принципом «одна таблетка на день». Відповідно, перевагу слід надавати:
 - а) антигіпертензивним препаратам тривалої дії, в т.ч. – ретардним формам, оскільки це попереджує значні коливання АТ протягом доби, а також зменшує кількість призначених таблеток.

б) фіксованим комбінаціям, які значно спрощують режим прийому медикаментів. Дотримання простої схеми лікування збільшує кількість хворих, що реально лікуються, і відповідно зменшує кількість тих, які припиняють лікування.

4. Хворі літнього віку з ізольованою систолічною гіпертензією підлягають лікуванню так само, як із систоло-діастолічною.

5. У хворих із вторинною гіпертензією першочерговим завданням є лікування її причини а також власне контроль артеріального тиску.

Медикаментозне лікування АГ проводиться за принципом монотерапії або комбінованої терапії. Монотерапія дозволяє досягти цільового АТ лише у частини гіпертензивних пацієнтів, у більшості ж випадків необхідне застосування комбінованої терапії. Доступно безліч ефективних і безпечних комбінацій лікарських препаратів. У пацієнтів з м'якою АГ, низьким або помірним кардіоваскулярним ризиком можлива ініціація лікування з монотерапії або з комбінації низьких доз 2 антигіпертензивних засобів з подальшим збільшенням дози або кількості засобів за необхідності [27].

При АГ 2-го і 3-го ступеня, а також при високому і дуже високому кардіоваскулярному ризику у пацієнтів з м'якою АГ слід з самого початку віддавати перевагу комбінації низьких доз 2 антигіпертензивних засобів. У деяких пацієнтів контроль АТ двома антигіпертензивними засобами не досягається, і потрібна комбінація 3 і більше [11].

Загалом, перевагою ініціювання лікування з комбінованої терапії є більш швидка відповідь у переважній кількості пацієнтів (що є особливо корисним у пацієнтів високого ризику), велика ймовірність досягнення цільового АТ у пацієнтів з високими значеннями АТ і більша прихильність пацієнта до лікування. Справді, недавнє опитування показало, що у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію спостерігався нижчий відсоток відмови від лікування, ніж у пацієнтів, які отримували будь-яку монотерапію [19]. Ще однією перевагою є наявність фізіологічного та фармакологічного синергізму між різними класами препаратів, що не тільки пояснює більш значне зниження

артеріального тиску, але і виникнення меншої кількості побічних ефектів і може забезпечити більші вигоди, ніж ті, що пропонуються застосуванням одного препарату. Недоліком початку лікування з комбінації препаратів є те, що один з препаратів може виявитися неефективним та складність в ідентифікації небажаних явищ [4].

Ряд останніх досліджень дозволив визначити найбільш ефективні комбінації та відмовитися від деяких з них через недостатню ефективність.

До рекомендованих комбінацій антигіпертензивних препаратів належать [8]:

- Діуретик + інгібітор АПФ
- Діуретик + блокатор рецепторів ангіотензину II
- Бета-адреноблокатор + дигідропіридиновий антагоніст кальцію
- Інгібітор АПФ + антагоніст кальцію
- Блокатор рецепторів ангіотензину II + антагоніст кальцію

Застосування фіксованих комбінацій лікарських засобів полегшує режим їх прийому і покращує комплаєнс. Більш ефективній реалізації цього підходу на даний час сприяє наявність різних комбінацій з фіксованими дозами тих же двох препаратів, що зводить до мінімуму один з його недоліків, а саме нездатність до збільшення дози одного препарату незалежно один від одного [27].

Найбільш широко уживаними комбінаціями на даний час є діуретик + інгібітор АПФ та діуретик + БРА II. Вони можуть застосовуватися для лікування як м'якої, так і тяжкої гіпертензії. Окрім посилення гіпотензивного ефекту за рахунок підсумовування дії, ці комбінації дозволяють зменшити побічні ефекти препаратів, що входять до їх складу, та блокувати так звані контррегуляторні механізми (наприклад, активацію ренін-ангіотензинової системи під впливом діуретику) [17].

Інгібітори АПФ та БРА II близькі за механізмом дії та клінічною ефективністю. Відомі органопротекторні (кардіо-, рено-, судинопротекторні) ефекти інгібіторів АПФ та БРА II.

Перевагу призначенню комбінацій інгібіторів АПФ/БРА II + діуретик слід надавати у пацієнтів з супутньою серцевою недостатністю; супутнім цукровим діабетом; гіпертрофією лівого шлуночка; ІХС, в т.ч. перенесеним інфарктом міокарда; атеросклерозом сонних артерій; наявністю мікроальбумінурії; хронічною хворобою нирок (гіпертензивна або діабетична нефропатія) [8].

Доведена здатність інгібіторів АПФ та БРА II зменшувати смертність хворих із серцевою недостатністю та у хворих після гострого інфаркту міокарда. Також ці препарати зменшують протеїнурію у хворих з АГ та цукровим діабетом завдяки здатності знижувати високий внутрішньогломерулярний тиск (який в значній мірі підтримується ангіотензином II). Інгібітори АПФ і БРА II є метаболічно нейтральними препаратами.

При виборі оптимального варіанту фіксованої комбінації інгібітор АПФ/БРА II з діуретиком, варто враховувати основні негативні ефекти останніх – гіпокаліємія та несприятливий вплив на обмін глюкози, ліпідів, пуринів. Найменший вплив на вуглеводний та ліпідний обмін справляє індапамід [10].

Дослідження PROGRESS [31] продемонструвало високу ефективність комбінації інгібітор АПФ+діуретик для первинної та вторинної профілактики інсульту –28% ($P < 0.001$), ADVANCE [13] -для попередження мікро- та макросудинних подій у хворих з діабетом –9% ($P = 0.04$), HYVET [15] -для попередження кардіоваскулярних подій у гіпертоніків літнього віку –34% ($P < 0.001$). Позитивний вплив комбінацій БРА II+ діуретик щодо зниження частоти інсульту був переконливо доведений у дослідженнях LIFE та SCOPE.

Варто зауважити, що БРА II не викликають сухого кашлю та ангіоневротичного набряку та можуть застосовуватися у разі появи вищезгаданих побічних явищ при використанні інгібіторів АПФ.

При призначенні фіксованих комбінацій, що містять інгібітор АПФ або БРА II варто пам'ятати, що абсолютним протипоказанням до їх призначення є двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки через можливий розвиток ниркової недостатності.

Останнім часом у світі багато уваги приділяють також комбінації інгібіторів АПФ або БРА II не лише з діуретиками, а й з антагоністами кальцію. Ідея таких комбінацій з'явилася відносно нещодавно, але вже зараз зрозуміло, що вона є досить ефективною завдяки відчутному зниженню АТ і метаболічній безпеці терапії [12]. Найбільш поширеними є фіксовані комбінації інгібітора АПФ з дигідропіридинами III покоління, зокрема амлодипіном. Як відомо, і інгібітори АПФ і амлодипін володіють потужною вазодилатуючою дією, проте механізми, завдяки яким вона реалізується, кардинально відрізняються. Цим обумовлюються потенціювання гіпотензивного впливу та висока ефективність у широкого кола пацієнтів як з високореніною, так і з низькореніною формами АГ. Поєднане застосування дигідропіридину та інгібітору АПФ дозволяє врівноважити окремі контррегуляторні механізми, зокрема негативний баланс натрію, що викликається амлодипіном, посилює гіпотензивний ефект інгібітору АПФ. Останній, у свою чергу, пригнічує симпато-адреналову систему, яка хоч і незначною мірою, але все ж зазнає активації при застосуванні амлодипіну [7].

Слід зазначити, що інгібітори АПФ та антагоністи кальцію належать до метаболічно нейтральних антигіпертензивних засобів, що робить їх комбінацію цінною для хворих з порушенням ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну.

Органопротекторні ефекти, властиві для інгібіторів АПФ та дигідропіридинів III генерації при їх поєднаному призначенні взаємно посилюються. Зокрема, вплив на нирки, який з боку перших обумовлюється дією на еферентні артеріоли клубочків, а з боку других — на аферентні судини, в результаті відбувається зменшення внутрішньоклубочкового тиску та екскреції альбуміну з сечею, що є вкрай важливим для пацієнтів з діабетичною нефропатією [1].

Експериментальними дослідженнями був доведений сприятливий вплив амлодипіну на покращення ендотеліозалежної вазодилатації за рахунок збільшення рівня NO. Основним механізмом зростання вмісту NO на тлі

застосування амлодипіну є підвищення його синтезу клітинами ендотелію. У поєднанні з пригніченням інгібітором АПФ тканинної ланки ренін-ангіотензинової системи в ендотелії реалізується цілком потужний механізм регулювання його функції. Доведено, що комбінація малих доз амлодипіну та інгібітору АПФ за впливом на ендотеліальну функцію еквівалентна монотерапії великими дозами цих препаратів [5].

Виразна вазодилатуюча дія дигідропіридинових антагоністів кальцію може призводити до виникнення побічних ефектів, таких як: набряки гомілок, головний біль, гіпотензія, сонливість, серцебиття, почервоніння обличчя. Дія амлодипіну розвивається повільно, тому в порівнянні з дигідропіридинами короткої дії, ймовірність побічних явищ зведена до мінімуму.

Практичні переваги та клінічна ефективність таких комбінацій були продемонстровані в дослідженні ACCOMPLISH [24], в якому порівнювався вплив фіксованої комбінації інгібітору АПФ з гідрохлортіазидом та комбінації інгібітору АПФ з амлодипіном. У дослідженні було використано інгібітор АПФ беназеприл. За результатами цього дослідження (у нього було включено 11 506 пацієнтів з АГ та високим серцево-судинним ризиком) було виявлено, що при застосуванні комбінації інгібітору АПФ з амлодипіном вдалося досягти 21% ($P < 0.001$) зниження ризику таких важких серцево-судинних подій, як інфаркт міокарда, інсульт і смерть внаслідок серцево-судинних захворювань. При цьому рівень АТ в обох групах достовірно не відрізнявся. Очевидно, що зниження ризику не може бути пояснене лише різницею в рівні АТ. Імовірно, що результати дослідження можуть бути обумовлені більш ефективним зниженням центрального тиску в аорті під впливом комбінації інгібітор АПФ з антагоністом кальцію [33, 16, 30]

Серед препаратів першої лінії актуальними та широкоживаними є також бета-адреноблокатори та їх фіксовані комбінації:

- з дигідропіридиновими антагоністами кальцію,
- з діуретиками,

– окремо слід виділити комбінацію трьох препаратів - бета-адреноблокатор + дигідропіридин + діуретик.

Бета-адреноблокатори найбільш ефективні для лікування АГ в таких випадках: супутня ішемічна хвороба серця (стенокардія та інфаркт міокарда); серцева недостатність; супутня передсердна та шлуночкова екстрасистолія та тахікардії; гіпертиреоз; мігрень; ознаки гіперсимпатикотонії.

Для лікування АГ можуть застосовуватися всі групи бета-адреноблокаторів: селективні та неселективні, із внутрішньою симпатоміметичною дією та без неї [8].

Великий мета аналіз, проведений Law et al. показав, що ініціація терапії АГ з бета-адреноблокаторів є такою ж ефективною стосовно попередження коронарних подій як і інші основні класи антигіпертензивних препаратів, а також є високоефективною щодо запобігання серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з нещодавно перенесеним інфарктом міокарда та серцевою недостатністю [25]. Проте, бета-адреноблокатори є дещо менш ефективними, ніж антагоністи кальцію та БРА II в попередженні інсульту, а також щодо відстрочення/регресії ознак ураження органів-мішеней: гіпертрофії лівого шлуночка, товщини інтима-медіа сонних артерій, жорсткості аорти та ремоделювання мілких артерій [29].

Що стосується фіксованих комбінацій бета-адреноблокаторів з діуретиком, то їх ефективність була доведена в кількох дослідженнях порівнянні з іншими комбінаціями [14, 21, 22, 23], та в порівнянні з плацебо [18, 20, 32]. Це класична комбінація, яка історично виникла першою і з якою порівнюють ефективність інших препаратів. Проте, існують дані щодо більшої частоти виникнення нових випадків цукрового діабету у сприйнятливих людей внаслідок прийому комбінації бета-адреноблокаторів з діуретиком в порівнянні з іншими комбінаціями [28].

Серед інших побічних ефектів бета-адреноблокаторів варто зазначити бронхоконстрикторну дію, погіршення провідності в міокарді та периферичного кровообігу, негативний вплив на метаболізм ліпідів.

Бета-адреноблокатори, які мають вазодилатуючі властивості (карведілол, небіволол) не дають несприятливих метаболічних ефектів.

При розгляді фіксованих комбінацій за участю бета-адреноблокаторів, доцільно звернути увагу на антигіпертензивний препарат вітчизняного виробництва «Тонорма», до складу якого входить атенолол - 0.1 г, хлорталідон - 0.025 г, ніфедипін - 0.01 г. Популярність комбінації діуретика, антагоніста кальцію дигідропіридинового ряду та бета-адреноблокатора визначається її ефективністю та низькою вартістю.

Дана комбінація характеризується потенціюванням антигіпертензивного впливу окремих компонентів та взаємним нівелюванням негативних впливів. Зокрема, бета-адреноблокатор модулює можливі наслідки застосування діуретика: тахікардію, гіпокаліємію і активацію ренін-ангіотензинової системи. Діуретик здатний усунути затримку натрію нирками, обумовлену бета-адреноблокатором. З іншої сторони, бета-блокатор блокує побічні ефекти дигідропіридинів короткої дії, зокрема, активацію симпато-адреналової системи та зумовлену цим тахікардію [4, 10].

Завдяки комбінації трьох складових, препарат зумовлює ефективне зниження АТ та досягнення його цільових рівнів. Це є особливо важливим для пацієнтів з високими значеннями АТ; хворих з більш помірною гіпертензією але з наявністю множинних факторів, що обумовлюють високий та дуже високий кардіоваскулярний ризик; пацієнтів з більш низькими цільовими значеннями АТ (<130/80 мм. рт. ст.), та як альтернатива неефективній комбінованій терапії іншими препаратами [11].

Цільовою групою для призначення препарату «Тонорма» є в першу чергу пацієнти з АГ та ішемічною хворобою серця. Це передбачає не тільки адекватне зниження АТ, але і корекцію інших модифікованих факторів ризику, зокрема порушень ліпідного та вуглеводного обміну. З огляду на необхідність тривалого (все життя) лікування АГ та особливості метаболічних ефектів можлива в подальшому заміна окремих компонентів препарату «Тонорма» у деяких пацієнтів на лікарські засоби з більш сприятливим профілем безпеки,

однак така медикаментозна корекція доцільна лише після досягнення цільових рівнів АТ. У цієї категорії хворих високого ризику користь від більш швидкого та ефективного гіпотензивного впливу «Тонорма» переважає несприятливі віддалені метаболічні ризики або менш виражені віддалені органопротективні ефекти.

Протипоказання до призначення препарату «Тонорма» визначаються протипоказаннями до складових його компонентів: для призначення атенололу вони включають виражену брадикардію - ЧСС нижче 50 ударів на хвилину, атріовентрикулярну блокаду високого ступеня, синдром слабкості синусового вузла, серцеву недостатність у стадії декомпенсації, бронхіальну астму, захворювання, що супроводжуються бронхоспастичним синдромом, виражені захворювання периферичних судин. Ніфедипін короткої дії протипоказаний пацієнтам з нестабільним перебігом стенокардії, гострим інфарктом міокарда, тяжкою серцевою недостатністю. Серед основних протипоказань до хлорталідону - важка ниркова та печінкова недостатність, електролітні порушення крові.

До безперечних переваг фіксованої лікарської комбінації «Тонорма» належить: простота призначення (1, іноді 2 рази на добу); підвищення ефективності і більш часте досягнення цільового АТ, за рахунок комплексного впливу на різні рівні патологічного процесу, що лежить в основі АГ у даного конкретного хворого; потенціювання дії за рахунок впливу компонентів на різні патогенетичні механізми підвищення АТ; можливість нейтралізації контррегуляторних механізмів, що протидіють зниженню артеріального тиску; корекція несприятливих побічних ефектів; зручність для пацієнта та, відповідно, покращення прихильності хворого до лікування; зменшення вартості лікування; виключення можливості призначення нераціональних комбінацій [9].

Варто нагадати, що однією з можливостей ефективного застосування «Тонорма» є допомога при неускладненому гіпертонічному кризі (ГК). Як відомо, такий ГК не потребує негайного втручання, АТ має бути знижений

протягом кількох годин за допомогою прийому лікарських засобів per os. У більшості випадків причиною розвитку неускладненого ГК є неадекватна базисна терапія АГ і / або недостатня прихильність пацієнта до лікування [26].

Ефективність «Тонорма» в такій ситуації визначається фармакодинамічними властивостями компонентів цього препарату. Дія ніфедипіну розвивається швидко (протягом 15-30 хв) і триває 6-8 годин. Атенолол вступає в дію через 30-60 хв, хлорталідон – через 2-4 години, тривалість дії обох препаратів – до 24 годин, що запобігає повторному зростанню АТ. Завдяки цим властивостям препарат дозволяє досягти швидкого зниження АТ і утримати його протягом доби.

Таким чином, комбінована гіпотензивна терапія на сучасному етапі є провідним методом лікування АГ, застосовується у більшості пацієнтів з АГ, причому часто вона має бути першим кроком лікування. Очевидно, що майбутнє гіпотензивної терапії - за фіксованими комбінаціями 2 і більше препаратів в одній таблетці, що дозволить більш ефективно досягати цільових рівнів АТ як за рахунок потенціювання гіпотензивної дії, так і завдяки збільшенню прихильності хворих до лікування. З огляду на це, одним з ефективних медикаментозних підходів може бути активне застосування українського комбінованого препарату «Тонорма».

Перспективи застосування фіксованих комбінацій на найближчі роки включають розробку так званої політаблетки (поєднання декількох антигіпертензивних препаратів зі статинами і низькою дозою аспірину), метою якої є покращення лікування хворих на гіпертонічну хворобу за наявності супутньої дисліпідемії, а також високого серцево-судинного ризику.

Список літератури:

1. Верткин А.Л. Аддитивность эффектов антагонистов кальция и ингибиторов АПФ в терапии пациентов с осложненным течением артериальной гипертензии // Рус. мед. ж. – 2011. – № 7. – С. 17-20.
2. Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань // Артериальна гіпертензія. – 2008. – Т.2, №2. – С.12-15.
3. Горбась І.М., Смирнова О.О., Кваша І.П., Дорогой А.П. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень // Артериальна гіпертензія. – 2010. – Т.6, №14. – С. 23-25.
4. Дзяк Г.В. Комбінована терапія артеріальної гіпертензії // Внутренняя медицина. – 2008. – Т3, №9. – С. 6-8.
5. Казак Л.І., Чекман І.С., Реплянчук Н.Д. Антагоністи кальцію у фармакотерапії артеріальної гіпертензії // Рациональная фармакотерапия. – 2011. - №2. – С. 56-58.
6. Корнацький В.М. Проблеми здоров'я та продовження тривалості життя населення України // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 5. – С. 83-87.
7. Пленова О.М. Сучасні підходи до лікування артеріальної гіпертензії — від комбінації окремих препаратів до фіксованих комбінацій // Внутренняя медицина. – 2007. – Т2, №2. – С. 15-17.
8. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – 4-те вид. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 80 с.
9. Рудик Ю.С. Основа терапії пацієнтів з артеріальною гіпертензією - досягнення цільового рівня АТ // Ваше здоров'я. – 2011. - №15. – С.5-6.
10. Сидорова Л.Л. Комбинированная антигипертензивная терапия // Therapia (Укр. мед. вісн.).— 2007.— № 9.—С. 47.

11. Скибчик В. А., Бабляк С. Д. Досвід застосування різних схем комбінованої терапії хворих з артеріальною гіпертензією високого і дуже високого ризику // Український медичний часопис. – 2010. - №6 (80). – С. 94-96.
12. Ягенський А.В. Фіксовані комбінації препаратів у лікуванні артеріальної гіпертензії: сучасність і перспективи // Ліки України. – 2012. – Т.2, №3–4. - С.50-53
13. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. – 2007. – Vol.370. – P.829–840.
14. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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. – Vol.288. - P.2981–2997.
15. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // New England Journal of Medicine. - 2008. – Vol.358. – P. 1887–1898.
16. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P. et al. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study // Hypertension. – 2010. – Vol.55. – P.1314–1322.
17. Brown M.J., Cruickshank J.K., Dominiczak A.F. et al. Executive Committee, British Hypertension Society. Better blood pressure control: how to combine drugs // Journal of Human Hypertension. – 2003. – Vol.17. – P. 81-86.
18. Coope J., Warrender T.S. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care // British medical Journal. – 1986. – Vol.293. – P.1145–1151.

19. Corrao G., Parodi A., Zambon A. et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice // *Journal of Hypertension*. -2010. – Vol.28. – P.1584–1590.
20. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) // *Lancet*. – 1991. – Vol.338. – P.1281–1285.
21. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study // *Lancet*. – 1999. – Vol.354. – P.1751–1756.
22. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // *Lancet*. – 2000. – Vol.356. – P.359–365.
23. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial // *Lancet*. – 1999. – Vol.353. – P.611–616.
24. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *New England Journal of Medicine*. - 2008. – Vol.359. – P.2417–2428.
25. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *British medical Journal*. – 2009. – Vol.338. – P.1665–1678.
26. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 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). *Journal of Hypertension*. – 2007. – Vol.25. – P.1105–1187.

27. Mancia G., Fagard K., 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) // *European Heart Journal*. – doi:10.1093/eurheartj/eh151.
28. Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. et al. New-onset diabetes and antihypertensive drugs // *Journal of Hypertension*. – 2006. – Vol.24. – P.3–10.
29. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *Journal of Hypertension*. – 2009. – Vol.27. – P.2121–2158.
30. Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M.F. et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients // *Hypertension*. – 2009. – Vol.54. – P.716–723.
31. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. – 2001. – Vol.358. – P.1033–1041.
32. SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA*. – 1991. – Vol.265. P.3255–3264.
33. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // *Circulation*. – 2006. – Vol.113. – P.1213–1225.

Л.В. Журавлева, М.В. Филоненко.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков.

Роль и место фиксированных комбинаций препаратов в современном лечении артериальной гипертензии

В статье представлены современные принципы лечения артериальной гипертензии. Приведены показания к комбинированной терапии артериальной гипертензии. Освещена роль наиболее часто применяемых фиксированных комбинаций, их преимущества и недостатки. Показано, что применение фиксированных комбинаций лекарственных средств облегчает режим их приема и улучшает комплаенс, упрощает достижение целевых уровней артериального давления. Предоставлены данные о месте украинской фиксированной комбинации «Тонорма» в лечении артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, целевые уровни артериального давления, кардиоваскулярный риск, комбинированная терапия, фиксированные комбинации.

L.V. Zhuravlyova, M.V. Filonenko.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv

The role and place of fixed-dose combinations of drugs in the modern treatment of arterial hypertension

The article presents the modern principles of treatment of arterial hypertension. The indications for combination therapy of hypertension are described. The role of the most commonly used fixed-dose combinations is revealed, including their advantages and disadvantages. It has been shown that the use of fixed-dose combinations facilitates the mode of administration and improves adherence, as well as simplifies the achievement of blood pressure treatment targets. The data on usage of fixed-dose combination "Tonorma" in the treatment of hypertension are presented.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure treatment targets, cardiovascular risk, combination therapy, fixed-dose combinations.

Тестові завдання за темою статті:

1. Що є головною метою лікування АГ?
 - a) запобігання субклінічних уражень органів
 - b) досягнення цільового АТ
 - c) профілактика станів, що обумовлюють високий кардіоваскулярний ризик
 - d) все вищеперераховане
2. Показання до ініціювання лікування АГ з комбінованої терапії включають всі приведені нижче, окрім:
 - a) АГ 2-го і 3-го ступеня з помірним кардіоваскулярним ризиком
 - b) АГ 2-го і 3-го ступеня з високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком
 - c) м'яка АГ з високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком
 - d) м'яка АГ, з низьким або помірним кардіоваскулярним ризиком
3. До переваг ініціювання лікування АГ з комбінованої терапії належить:
 - a) більш швидка відповідь у переважної кількості пацієнтів
 - b) більша прихильність пацієнта до лікування
 - c) велика ймовірність досягнення цільового АТ
 - d) виникнення меншої кількості побічних ефектів завдяки наявності фізіологічного та фармакологічного синергізму між різними класами препаратів
 - e) все вищеперераховане
4. До рекомендованих комбінацій антигіпертензивних препаратів належать всі перераховані, окрім:
 - a) бета-адреноблокатор + дигідропіридиновий антагоніст кальцію
 - b) інгібітор АПФ + антагоніст кальцію

- c) БРА II + антагоніст кальцію
- d) діуретик + інгібітор АПФ
- e) діуретик + БРА II
- f) інгібітор АПФ + БРА II

5. У яких груп пацієнтів НЕ слід віддавати перевагу призначенню комбінацій інгібіторів АПФ або БРА II з діуретиком?

- a) гіпертрофія лівого шлуночка;
- b) ІХС, в т.ч. перенесений інфаркт міокарда;
- c) наявність мікроальбумінурії;
- d) хронічна хвороба нирок (гіпертензивна або діабетична нефропатія)
- e) супутня серцева недостатність;
- f) супутній цукровий діабет;
- g) двосторонній стеноз ниркових артерій

6. Який з діуретиків, що володіють гіпотензивною дією, характеризується найменшими несприятливими метаболічними ефектами?

- a) гідрохлортіазид
- b) фуросемід
- c) індапамід
- d) клопамід

7. У яких випадках при лікуванні АГ перевагу слід віддавати фіксованим комбінаціям бета-блокаторів?

- a) ІХС
- b) супутня передсердна та шлуночкова екстрасистолія та тахікардії
- c) серцева недостатність
- d) гіпертиреоз
- e) мігрень
- f) всі вищеперераховані

8. Який з нижче наведених бета-блокаторів не володіє несприятливими метаболічними ефектами?

- a) Метопролол

- b) Пропранолол
- c) Бісопролол
- d) Карведілол
- e) бетаксоллол