

**М.М. Долженко<sup>1</sup>, А.А. Нудченко<sup>1</sup>, С.А. Бондарчук<sup>2</sup>, Ю.В. Лимарь<sup>1</sup>**  
<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ  
<sup>2</sup>Компанія «Ріхтер Гедеон»

## Дослідження АЛЬЯНС: оцінка ефективності фіксованої комбінації лізиноприл/амлодипін у хворих на артеріальну гіпертензію на амбулаторно-поліклінічному етапі лікування

В дослідженні оцінено ефективність та безпеку застосування фіксованої комбінації лізиноприл 10/20 мг + амлодипін 5/10 мг (Екватор) у пацієнтів із первинною артеріальною гіпертензією. У дослідження включено 6069 пацієнтів з усіх регіонів України. Усім учасникам на початку дослідження та на етапах лікування вимірювали офісний артеріальний тиск (АТ), проводили біохімічне дослідження крові. На початку дослідження відміняли попередню антигіпертензивну терапію. Після рандомізації призначали препарат Екватор (доза залежала від рівня АТ), а також діуретики, блокатори β-адренорецепторів, статини за показаннями. За даними офісного вимірювання АТ лікування препаратом Екватор протягом 2-місячного курсу ефективно знижувало офісний АТ з рівня 169,3±0,2/98,1±0,1 мм рт. ст. на початку лікування до рівня 131,9±0,1/81,1±0,1 мм рт. ст. наприкінці дослідження. Цільового рівня АТ досягли 57,1% хворих. У пацієнтів, які приймали Екватор, але не приймали статини, відзначено достовірне ( $p < 0,001$ ) зниження рівня холестерину з 5,75±0,02 ммоль/л на початку дослідження до 5,09±0,1 ммоль/л через 2 міс лікування. На фоні призначеного лікування достовірно зменшилася кількість хворих із протеїнурією/мікроальбумінурією. Наприкінці дослідження кількість пацієнтів із протеїнурією/мікроальбумінурією зменшилася з 667 (11,0%) до 244 (4,0%) осіб.

**Ключові слова:** антигіпертензивна ефективність, фіксована комбінація, гіперхолестеринемія, протеїнурія/мікроальбумінурія, Екватор.

### Вступ

Згідно з сучасними терапевтичними підходами та клінічними настановами, для досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ) необхідне застосування комбінації декількох антигіпертензивних препаратів, що підвищує ефективність лікування артеріальної гіпертензії (АГ) і прихильність до терапії.

Відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (European Society of Hypertension — ESH) та Європейського кардіологічного товариства (European Society of Cardiology — ESC) 2013 р., однією з найбільш ефективних та доцільних комбінацій антигіпертензивних засобів є поєднання інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і антагоніста кальцію (АК), що характеризується значним антигіпертензивним ефектом, оптимальною переносимістю, достовірними органопротекторними властивостями і здатністю знижувати кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з АГ (Мапсія G. et al., 2013).

Відзначимо, що прийнята 12 червня 2013 р. Кабінетом Міністрів України Постанова «Питання удосконалення реалізації пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські

засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою» та «Про внесення змін до Порядку часткового відшкодування вартості лікарських засобів для лікування осіб з гіпертонічною хворобою» розширює перелік лікарських засобів, на які поширюється дія Пілотного проекту, комбінованими лікарськими засобами.

Таким чином, в Україні хворі мають змогу застосовувати комбіновану терапію, незважаючи на її вартість, що підвищує ефективність терапії та прихильність пацієнтів до лікування.

Мета дослідження — оцінка ефективності та безпеки застосування фіксованої комбінації лізиноприл 10/20 мг + амлодипін 5/10 мг у пацієнтів з есенціальною АГ на амбулаторно-поліклінічному етапі лікування.

### Об'єкт і методи дослідження

У дослідження включено 6069 пацієнтів з усіх регіонів України з різним ступенем підвищення АТ, які відповідали критеріям включення і не мали критеріїв виключення.

**Критерії включення:** вік понад 18 років, вперше виявлена чи неконтрольована попереднім лікуванням АГ (АТ

>140/90 мм рт. ст.), письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

**Критерії виключення:** перенесене порушення мозкового чи коронарного кровообігу протягом останніх 6 міс, наявність ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв), підвищення активності трансаміназ у плазмі крові у >3 рази, наявність психічних, онкологічних захворювань, туберкульозу, захворювань щитоподібної залози, вторинної АГ та інших захворювань у стадії декомпенсації, а також період вагітності чи годування грудьми. Крім того, до дослідження не залучали осіб з наявністю в анамнезі побічних реакцій на амлодипін, лізиноприл, а також з рівнем АТ >200/120 мм рт. ст. та при відмові підписання форми інформованої згоди.

Усім пацієнтам, які відповідали критеріям включення та не мали критеріїв виключення, на початку дослідження і на етапах лікування вимірювали офісний АТ, проводили біохімічне дослідження крові, а також відміняли попередню антигіпертензивну терапію. Після рандомізації пацієнтам призначали фіксовану комбінацію лізиноприл + амлодипін (Екватор, «Ріхтер Гедеон», Угорщина), доза залежала від рівня АТ. Якщо пацієнт мав вперше вияв-

лену чи неліковану раніше АГ і рівень АТ у межах 140–179/90–109 мм рт. ст., призначали Екватор у дозі 5/10 мг 1 раз на добу. Хворим, у яких на тлі попередньої антигіпертензивної терапії зберігався рівень АТ 140–179/90–109 мм рт. ст., призначали Екватор у початковій дозі 20/10 мг 1 раз на добу. Якщо рівень АТ перевищував 180/110 мм рт. ст., лікар мав змогу сам вирішувати питання відносно додавання діуретиків, за необхідності — блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів або їх комбінації залежно від наявності коморбідної патології (табл. 1). Дослідження проводили протягом 60 днів.

**Таблиця 1** Розподіл хворих залежно від проведення антигіпертензивної терапії

Препарат	n	%
Екватор в дозі 10/5 мг	1846	30,4
Екватор в дозі 20/10 мг	1069	17,6
Екватор в дозі 20/10 мг + діуретик	1117	18,4
Екватор в дозі 20/10 мг + діуретик + блокатор $\beta$ -адренорецепторів	1132	18,6
Екватор 20/10 + діуретик + блокатор $\beta$ -адренорецепторів	917	15,0

Усім пацієнтам проводили збір анамнезу, оцінку ефективності терапії, вимірювання офісного АТ та частоти серцевих скорочень (ЧСС). Крім того, всім хворим під час першого та останнього візиту додатково проводили вимірювання індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії (ОТ), рівня загального холестерину (ЗХС) у сироватці крові, рівня глюкози натще, а також дослідження на наявність протеїнурії чи мікроальбумінурії (рис. 1). Контроль рівня АТ проводили на 14-й, 30-й та 60-й дні лікування, біохімічні показники визначали під час 1-го та останнього візиту.

Офісне вимірювання АТ проводили мембранними сфігмоманометрами згідно зі стандартами вимірювання АТ. У протокол вносили показники середнього рівня АТ.

Під час дослідження обов'язково реєстрували скарги хворих та виникнення

побічних реакцій під час застосування препарату Екватор. На кожне побічне явище заповнювалася стандартна форма, яку направляли в український офіс спонсора дослідження — компанії «Ріхтер Гедеон» (Угорщина). У разі виникнення тяжких побічних реакцій компанія мала повідомити Державний експертний центр МОЗ України.

Характеристика включених у дослідження пацієнтів наведена у табл. 2.

**Таблиця 2** Загальна характеристика хворих до проведення дослідження

Показник	Середнє значення
Вік, років	60,5 $\pm$ 0,1
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,6 $\pm$ 0,1
ОТ, см	93,7 $\pm$ 0,2
ЧСС у спокої, уд./хв	76,4 $\pm$ 0,1
Тривалість АГ, років	9,5 $\pm$ 0,1
Систолічний АТ (САТ), мм рт. ст.	
права рука	169,3 $\pm$ 0,2
ліва рука	168,1 $\pm$ 0,2
Діастолічний АТ (ДАТ), мм рт. ст.	
права рука	98,1 $\pm$ 0,1
ліва рука	97,3 $\pm$ 0,1

Первинною кінцевою точкою дослідження визначено зниження рівня АТ у включених у дослідження пацієнтів.

Вторинними кінцевими точками визначені: частка пацієнтів, у яких досягнуто цільового рівня АТ <140/90 мм рт. ст., протеїнурії/мікроальбумінурії, глюкози натще, ЗХС.

Статистичну обробку проводили за допомогою системи Microsoft Excel. Достовірність різниці середніх між групами величин визначали за допомогою незалежного t-тесту. При аналізі застосовували методи визначення середнього показника, медіани, стандартного відхилення, графічні методи, а також методи інтервального оцінювання (виконували будівництво довірчих інтервалів за методом Вільсона). Для аналізу конкордантності розподілу даних із нормальним законом розподілу застосовували критерій Шапіро — Вілка при рівні достовірності <0,05. Усі дані наведені у ви-

гляді середнього (M)  $\pm$  стандартного відхилення (SD) в абсолютних (n) або відносних (%) одиницях.

## Результати та їх обговорення

Із загальної кількості хворих АГ I стадії діагностована у 5,6%, II стадії — у 76,9%, III стадії — у 17,5% хворих. 11,9% хворих звернулися за медичною допомогою вперше, 88,1% — повторно. Рівень АТ <140/90 мм рт. ст. визначили у 0,2%, від 140/90 до 159/99 мм рт. ст. — у 12,4%, від 160/100 до 179/109 мм рт. ст. — у 50,4%,  $\geq$ 180/110 мм рт. ст. — у 37% пацієнтів.

70% хворих ніколи не палили тютюн, 16,3% — мали анамнез тютюнопаління в попередні роки, 13,7% — продовжували палити на момент дослідження.

В обласному центрі проживало 4005 (66%) осіб, у районних центрах — 2064 (34%) хворих.

Із загальної кількості пацієнтів діагностована супутня патологія: ішемічна хвороба серця (ІХС), кардіосклероз — у 69,5%; ІХС, стенокардія — у 37,6%; надмірна маса тіла — у 37,0%; цукровий діабет (ЦД) — у 14,4%; інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі — у 11,2%; протеїнурія/мікроальбумінурія — у 10,9%; інсульт/транзиторна ішемічна атака (ТІА) — у 7,6%; хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ), бронхіальна астма — у 7,4%, гіперхолестеринемія — у 90,3% пацієнтів (табл. 3).

**Таблиця 3** Виявлена супутня патологія обстежуваних

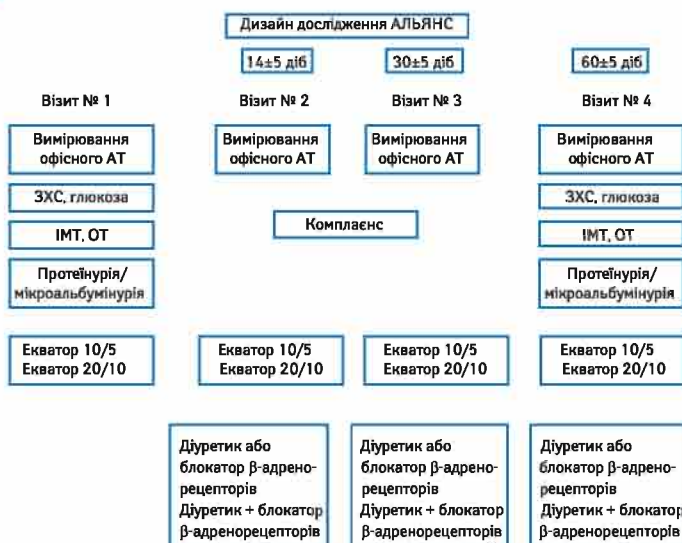
Супутні захворювання і стани	Кількість хворих, n	Відсоток, %
ІХС	4216	69,5
Стенокардія	2284	37,6
Перенесений ІМ	681	11,2
ЦД	878	14,5
Перенесений інсульт, ТІА	462	7,6
Ожиріння	2247	37,0
ХОХЛ, бронхіальна астма	449	7,4
Гіперхолестеринемія	5481	90,3
Протеїнурія/мікроальбумінурія	667	10,9

Відзначимо, що 17% хворих із підвищеним рівнем АТ взагалі не одержували антигіпертензивну терапію до включення в дослідження, 29% — застосовували монотерапію, 54% — комбіновану антигіпертензивну терапію. З усіх препаратів — блокаторів кальцієвих каналів, найчастіше пацієнтам призначали амлодипін (81,5%), з іАПФ — еналаприл (56,4%) і лізиноприл (26%), з діуретиків — індапамід (33,4%) та торасемід (30,8%), з блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів — бізопролол (57,1%), із сартанів — лозартан (60,1%).

Лікування препаратом Екватор ефективно знижувало рівень офісного АТ з 169,3 $\pm$ 0,2/98,1 $\pm$ 0,1 мм рт. ст. на початку лікування до 131,9 $\pm$ 0,1/81,1 $\pm$ 0,1 мм рт. ст. наприкінці дослідження. Цільового рівня АТ досягли 57,1% хворих.

На момент 2-го відвідування (14 $\pm$ 5 днів після початку дослідження) відзначали достовірне (p<0,001) зниження рівня офісного САТ/ДАТ з 169,3 $\pm$ 0,2/98,1 $\pm$ 0,1 до 145,5 $\pm$ 0,1/87,5 $\pm$ 0,1 мм рт. ст., з подальшою тенденцією

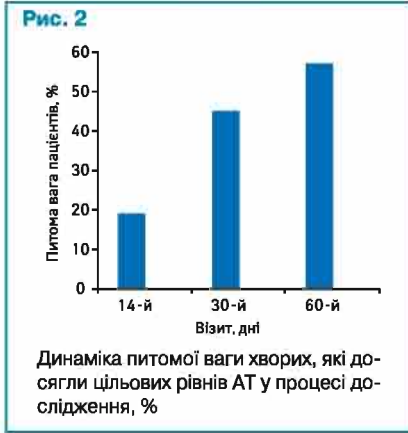
**Рис. 1**



Дизайн дослідження АЛЬФАНС

до зниження протягом 1-го і 2-го місяця прийому препаратів до 136,1±0,1/83,0±0,1 і 131,9±0,1/81,1±0,1 мм рт. ст. відповідно (p<0,001). В середньому рівень САТ знизився на 36,9 мм рт. ст., ДАТ — на 16,7 мм рт. ст. (табл. 4).

Цільовий рівень офісного АТ у пацієнтів без ЦД досягнутий у 57,1% хворих, незалежно від застосовуваної дози препарату Екватор (p<0,001) (рис. 2).



При дозі препарату Екватор 20/10 мг на добу антигіпертензивний ефект досягнутий у 46,9% хворих із рівнем АТ >140/90 мм рт. ст., які не досягли цільового рівня АТ при застосуванні інших комбінацій антигіпертензивних препаратів.

У хворих на ЦД і відповідним цільовим рівнем офісного АТ <130/80 мм рт. ст. антигіпертензивний ефект, незалежно від дози прийому препарату Екватор, досягнутий у 8,6% випадків (p<0,001).

Як виявлено нами раніше, на початку дослідження у 90,3% хворих виявлена гіперхолестеринемія. За 2 міс частка хворих із гіперхолестеринемією (що визначалася залежно від наявності ІХС і ЦД) зменшилася до 55,8% (табл. 5).

У осіб, які приймали Екватор, але внаслідок різних причин не приймали статини, відзначено достовірне (p<0,001) зниження рівня ЗХС у плазмі крові з 5,75±0,02 ммоль/л на початку дослідження до 5,09±0,1 ммоль/л через 2 міс лікування (табл. 6).

На фоні призначеного лікування відзначалося достовірне зменшення кількості хворих із протеїнурією/мікроальбумінурією. Наприкінці дослідження кількість учасників із протеїнурією/мікроальбумінурією достовірно (p<0,001) зменшилася з 667 (13,5%) до 244 (4,8%) осіб (табл. 7).

Як видно з табл. 8, серед побічних ефектів найчастіше відзначали пастозність гомілок (11,3%), тахікардію (1,1%), головний біль (1,1%), сухий кашель (1,1%). Зменшилася частка хворих, які скаржилися на набряки/пастозність гомілок і тахікардію в процесі дослідження. Частка хворих, які приймали препарат Екватор в дозі 10/5 і мали набряки/пастозність на момент 2-го візиту, становила 5,1%, на момент 3-го візиту — 4,3%, наприкінці дослідження — 3,0%. Частка хворих, які відзначали тахікардію, становила 0,5; 0,3 та 0,2% відповідно. Серед хворих, які приймали препарат Екватор в дозі 20/10 мг на добу, частка осіб із набряками/пастозністю становила 9,6; 7,6

Таблиця 4

Динаміка зниження АТ до та після прийому препарату Екватор

Візит	Рука	Середнє значення, мм рт. ст.		Різниця щодо 1-го візиту, мм рт. ст.			
		САТ	ДАТ	САТ	р	ДАТ	р
		№ 1 (початок дослідження)	Права	169,3±0,2	98,1±0,1	—	—
	Ліва	168,1±0,2	97,3±0,1	—	—	—	—
№ 2 (14±5 дів)	Права	145,5±0,1	87,5±0,1	-23,8	<0,001	-10,6	<0,001
	Ліва	144,5±0,1	86,9±0,1	-23,6	<0,001	-10,4	<0,001
№ 3 (30±5 дів)	Права	136,1±0,1	83,0±0,1	-33,2	<0,001	-15,1	<0,001
	Ліва	135,4±0,1	82,5±0,1	-32,7	<0,001	-14,8	<0,001
№ 4 (60±5 дів)	Права	131,9±0,1	81,1±0,1	-37,4	<0,001	-17,0	<0,001
	Ліва	131,2±0,1	80,6±0,1	-36,9	<0,001	-16,7	<0,001

Таблиця 5

Частота виявлення гіперхолестеринемії у пацієнтів у процесі дослідження

Візит	Гіперхолестеринемія									
	Пацієнти з ІХС без ЦД (ХС >4,5)		Пацієнти з ЦД без ІХС (ХС >4,5)		Пацієнти з ІХС та ЦД (ХС >4,5)		Пацієнти без ІХС та ЦД (ХС >5,2)		Усього	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
№ 1 (початок дослідження)	2869	90,2	143	94,7	650	95,9	840	57,0	5481	90,3
№ 4 (60±5 днів)	2266	79,8	115	83,3	543	90,5	460	34,5	3384	55,8
р	—	<0,001	—	<0,001	—	<0,001	—	<0,001	—	<0,001

Таблиця 6

Динаміка рівня ЗХС залежно від прийому статинів

Візит	ЗХС			
	Приймали статини		Не приймали статини	
	Кількість хворих, п	ммоль/л	Кількість хворих, п	ммоль/л
№ 1 (початок дослідження)	1893	6,29±0,03	3588	5,75±0,02
№ 4 (60±5 днів)	1183	5,27±0,03	3730	5,09±0,01
р	—	<0,001	—	<0,001

Таблиця 7

Динаміка частоти виявлення протеїнурії/мікроальбумінурії у пацієнтів у ході дослідження

Візит	Протеїнурія/мікроальбумінурія	
	п	%
	№ 1 (початок дослідження)	667
№ 4 (60±5 днів)	244	4,0
р	—	<0,001

Таблиця 8

Частота виникнення побічних ефектів при застосуванні препарату Екватор у ході дослідження

Побічні ефекти	Частота побічних ефектів, усього						Усього нових випадків	
	Візит № 2 (7±3 дні)		Візит № 3 (30±7 днів)		Візит № 4 (60±7 днів)		п	%
	п	%	п	%	п	%		
Пастозність гомілок	461	7,6	156	2,5	68	1,1	685	11,3
Алергія (гіперемія обличчя)	25	0,4	7	0,1	7	0,1	39	0,6
Головний біль	48	0,8	18	0,3	3	0,06	69	1,1
Заламорочення	18	0,3	8	0,1	4	0,07	30	0,5
Зуд	10	0,2	4	0,07	1	0,02	15	0,2
Коливання АТ	1	0,02	3	0,06	0	—	4	0,07
Відчуття серцебиття	20	0,4	5	0,07	1	0,02	26	0,4
Слабкість	18	0,3	5	0,07	5	0,07	28	0,5
Сухий кашель	40	0,7	19	0,3	7	0,1	66	1,1
Тахікардія	31	0,5	20	0,3	14	0,2	65	1,1
Нудота	3	0,05	1	0,02	1	—	5	0,07
Біль у поперековій ділянці	1	0,02	—	—	0	—	1	0,02
Шум у вухах	5	0,1	—	—	1	0,02	6	0,1
Екстрасистоля	1	0,02	—	—	0	—	1	0,02

та 6,3% на момент 2-го, 3-го візитів і наприкінці дослідження відповідно. Показники частоти виникнення тахікардії становили 0,4; 0,4 та 0,2% відповідно.

Загалом лікування переносилося хворими добре. Наприкінці дослідження продовжувати терапію погодилося 94% учасників.

Дослідження підтвердило високу антигіпертензивну ефективність препарату Екватор, яка раніше продемонстрована в інших дослідженнях (Carruccio F. et al., 1993; Farsang Csaba a HAMLET Vizsgalok neveben, 2004; Jamerson K.A. et al., 2004; Arslanagic A.

et al., 2005; Farsang Cs. et al., 2009). Так, в рамках дослідження ALFESS застосовували препарат Екватор (лізиноприл + амлодипін 10/5 мг). Дозу препарату було підвищено з 1 до 2 таблеток на добу у 31,9% пацієнтів, тобто доза лізиноприлу становила 20 мг/добу, амлодипіну — 10 мг/добу, що є загальнотерапевтичними дозами цих препаратів. У дослідженні ALFESS рівень АТ знижували нижче за цільовий (тобто до нормальних значень) у більшості пацієнтів вже під час 2-го візиту на 4-му тижні лікування. Ефективність підвищувалася до кінця 12-тижневого періоду дослідження. Зни-

ження АТ було статистично достовірним і клінічно значущим як при офісному вимірюванні, так і при оцінюванні за методом добового моніторування АТ.

У проведеному нами дослідженні також достовірно знижувався рівень АТ при офісному вимірюванні: САТ — на 37,4 мм рт. ст., ДАТ — на 17,0 мм рт. ст. Результати дослідження ALFESS свідчать, що комбінація лізиноприл + амлодипін у підвищеній дозі ефективна у 31,9% випадків. Лікування було ефективним у більшості (>92%) пацієнтів. У проведеному нами дослідженні 87,4% пацієнтів, які потребували призначення дози препарату Екватор 20/10 мг/добу, цільового рівня АТ досягли 57% хворих. Тому застосування підвищеної дози препарату Екватор доцільне у хворих із м'якою і тяжкою АГ.

Зазначимо, що у проведеному нами дослідженні у хворих, які з різних причин не приймали статини, при застосуванні препарату Екватор достовірно знизився рівень ЗХС у плазмі крові:  $5,75 \pm 0,02$  ммоль/л порівняно з  $5,09 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). На сьогодні є достатня кількість експериментальних (у дослідженнях *in vitro* і на тваринах) і клінічних даних щодо здатності антагоністів кальцію гальмувати процеси атерогенезу, зокрема на ранньому етапі.

Антиатеросклеротичний ефект амлодипіну реалізується через такі механізми:

- вазопротекторний (поліпшення функціональної активності ендотелію через підвищення активності простагліну і оксиду азоту);
- антипроліферативний (гальмування міграції та проліферації гладком'язових клітин судин, а також гіперплазії інтими судин за рахунок інгібіції вивільнення ростового фактора ендотелію);
- антиоксидантний (гальмування окиснення ліпопротеїдів низької щільності);
- антиатерогенний (зменшення захоплення ефірів холестерину макрофагами і зниження внутрішньоклітинної акумуляції ліпідів).

Певна специфічність будови молекули дозволяє описаному препарату стримувати накопичення модифікованих часток ліпопротеїдів низької щільності в пінявих клітинах. Цьому сприяють і виражені антиоксидантні властивості препарату. Амлодипін може знижувати експресію молекул адгезії (intercellular adhesion molecule 1 — ICAM-1; vascular cell adhesion molecule 1 — VCAM-1), що також позитивно впливає на процеси атерогенезу.

Доведено антиатеросклеротичну ефективність амлодипіну у великому рандомізованому дослідженні PREVENT, в якому проводили проспективну оцінку судинних ефектів амлодипіну у 825 пацієнтів зі стабільною ІХС протягом 3 років порівняно з плацебо. У дослідженні показано суттєве уповільнення прогресування атеросклерозу в сонних артеріях: зменшення товщини комплексу інтима-медіа на 0,0024 мм на рік проти збільшення на 0,0121 мм на рік ( $p = 0,013$ ) при прийомі плацебо (Pitt B. et al., 2000). У дослідженні CAPARES вивчали вплив амлодипіну (10 мг) проти плацебо на частоту рестенозів

у 635 осіб з ІХС. Потреба в необхідності повторного ендovasкулярного втручання при прийомі амлодипіну знижувалася на 59% ( $p = 0,011$  проти плацебо), а вірогідність розвитку комбінованої кінцевої точки, що включала ІМ і смерть, на 49% ( $p = 0,007$  проти плацебо) (Jorgensen B. et al., 2002).

Цінні клінічні дані отримано в дослідженні CAMELOT, де вивчали вплив амлодипіну порівняно з плацебо та еналаприлом на ризик виникнення серцево-судинних ускладнень у осіб з ІХС. Важливим критерієм включення пацієнтів у це дослідження був рівень ДАТ  $< 100$  мм рт. ст. (середній рівень — 129/78 мм рт. ст.) (Nissen S.E. et al., 2004). У рамках цього дослідження виконували субдослідження NORMALISE, в якому оцінювали вплив амлодипіну на динаміку ураження коронарного русла за даними повторно проведеного внутрішньосудинного ультразвукового дослідження. Ці дослідження підтвердили антиатеросклеротичну активність амлодипіну. Наведені дані свідчать про вплив препарату Екватор на зниження рівня ЗХС у плазмі крові при застосуванні амлодипіну в підвищеній дозі.

Як у дослідженні ALFESS, так і в проведеному нами дослідженні, ЧСС пацієнтів не змінювалася під час лікування. Також не виявлено клінічно значущих змін у фізичному стані пацієнтів і їх кардіопульмональному статусі. Не виявлено клінічно значущих змін у лабораторних показниках. У проведеному нами дослідженні встановлено збільшення побічних реакцій — пастозність гомілок (11,2%) порівняно з дослідженням ALFESS 2,2%. Але периферичні набряки виникають на фоні застосування амлодипіну внаслідок його вираженого периферичного вазодилатуючого ефекту. Ефекторною ланкою дії препарату є прекапілярні судини, що розширюються, це призводить до збільшення притоку крові при незмінному відтоку крові. На фоні прийому іАПФ відбувається додаткове розширення посткапілярних судин і знижується внутрішньоклітинний тиск та ймовірність виникнення периферичних набряків.

У проведеному нами дослідженні відзначався позитивний вплив застосування препарату Екватор на рівень протеїнуриї/мікроальбумінуриї. Так, наприкінці дослідження кількість хворих із протеїнуриєю/мікроальбумінуриєю достовірно ( $p < 0,001$ ) зменшилася з 667 (13,5%) до 244 (4,8%) осіб. Це може бути зумовлене як зниженням рівня АТ, так і нефропротекторною дією інгібіторів АПФ, що підтверджується рекомендаціями ESC/ESH 2013 р. (Mapcia G. et al., 2013).

Дослідження було відкритим, без препаратів порівняння та коротким (можна припустити, що терапевтичний ефект застосування препарату може посилюватися у разі збільшення терміну дослідження).

Таким чином, українське дослідження АЛБЯНС підтвердило переваги призначення фіксованої комбінації Екватор в дозі як 10/5 мг, так і 20/10 мг, а саме, високу антигіпертензивну та органопротекторну ефективність та безпеку препарату.

Препарат призначали терапевти і кардіологи амбулаторного рівня, що підтверджує його доступність і безпеку у застосуванні.

Препарат Екватор можна рекомендувати для широкого застосування у пацієнтів з АГ для суттєвого покращання ситуації в Україні з контролем АТ в популяції.

## Висновки

За даними офісного вимірювання АТ, прийом препарату Екватор впродовж 2 міс у пацієнтів із вперше виявленою чи неконтрольованою попереднім лікуванням АГ ефективно знижував АТ і зумовлював досягнення цільового рівня АТ у 57,1% хворих. У середньому рівень систолічного АТ знизився на 36,9, а діастолічного — на 16,7 мм рт. ст.

Призначена антигіпертензивна терапія Екватором без супутньої гіполіпемічної терапії достовірно знижувала рівень ЗХС. У хворих, які приймали Екватор, але не приймали статини, відзначалося достовірне ( $p < 0,001$ ) зниження рівня ЗХС з  $5,75 \pm 0,02$  ммоль/л на початку дослідження до  $5,09 \pm 0,1$  ммоль/л через 2 міс лікування.

Виявлено позитивний вплив застосованої терапії на рівень протеїнуриї/мікроальбумінуриї. Наприкінці дослідження кількість хворих із протеїнуриєю/мікроальбумінуриєю достовірно ( $p < 0,001$ ) зменшилася з 667 (11,0%) до 244 (4,0%) осіб.

Терапія Екватором добре переносилася хворими. Не відзначено серйозних побічних явищ. 94% хворих, які застосовували Екватор, висловили намір продовжувати лікування цим препаратом.

Результати дослідження довели ефективність стратегії призначення пацієнтам з АГ фіксованої комбінації лізиноприл + амлодипін у щоденній клінічній практиці в Україні з метою запобігання розвитку серцево-судинних та церебросудинних ускладнень.

## Список використаної літератури

- Arslanagic A., Zulic I., Bajraktarevic A.** (2005) Clinical study on safety and efficacy of the administration of amlodipine in a combination with lisinopril in hypertensive patients. *Med. Arh.*, 59(6): 346–348.
- Cappuccio F., Markandu F., Singer D. et al.** (1993) Amlodipine and lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response. *J. Hypertens.*, 11(8): 839–847.
- Farsang Csaba a HAMLET Vizsgalok nevenen** (2004) A lisinopril es amlodipin kombinaciojanak elonyei az antihypertenziv 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*, 8(2): 72–78.
- Farsang Cs., Görgy A., Kovács P., Karányi Z., Öfner P.** (2009) The effectivity and safety of Amlodipin-Lisinopril Fix-combination in patients with ESSential hypertension (ALFESS study). *Hypertonia es nephrologia*, 13(3): 81–87.
- Jamerson K.A., Nwose O., Jean-Louis L. et al.** (2004) 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.*, 17(6): 495–501.

Jorgensen B., Simonsen S., Endresen K. et al. (2002) Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 35(3): 592–599.

Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. (2013) 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.*, 31(7): 1281–1357.

Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. (2004) Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 292(18): 2217–2226.

Pitt B., Wyington R.P., Furberg C.D. et al. (2000) Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*, 102(13): 1503–1510.

## Исследование АЛЪЯНС: оценка эффективности фиксированной комбинации лизиноприл/амлодипин у больных артериальной гипертензией на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения

М.Н. Долженко, А.А. Нудченко, С.А. Бондарчук, Ю.В. Лымарь

**Резюме.** В исследовании оценена эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации лизиноприл 10/20 мг + амлодипин 5/10 мг (Экватор) у пациентов с первичной артериальной гипертензией. В исследование включены 6069 пациентов со всех регионов Украины. Всем участникам в начале исследования и на этапах лечения измеряли офисное ар-

териальное давление (АД), проводили биохимическое исследование крови. В начале исследования отменяли предыдущую антигипертензивную терапию. После рандомизации назначали препарат Экватор (доза зависела от уровня АД), а также диуретики, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, статины по показаниям. По данным офисного измерения АД лечение препаратом Экватор в течение 2-месячного курса эффективно снижало офисное АД с уровня 169,3 $\pm$ 0,2/98,1 $\pm$ 0,1 мм рт. ст. в начале лечения до уровня 131,9 $\pm$ 0,1/81,1 $\pm$ 0,1 мм рт. ст. в конце исследования. Целевого уровня АД достигли 57,1% больных. У пациентов, которые принимали Экватор, но не принимали статины, отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение уровня холестерина с 5,75 $\pm$ 0,02 ммоль/л в начале исследования до 5,09 $\pm$ 0,1 ммоль/л через 2 мес. лечения. На фоне назначенного лечения достоверно уменьшилось количество пациентов с протеинурией/микроальбуминурией. В конце исследования количество пациентов с протеинурией/микроальбуминурией достоверно ( $p < 0,001$ ) уменьшилось с 667 (11,0%) до 244 (4,0%) человек.

**Ключевые слова:** антигипертензивная эффективность, фиксированная комбинация, гиперхолестеринемия, протеинурия/микроальбуминурия, Экватор.

## ALLIANCE study: evaluation the efficiency of implementation fixed antihypertensive drug combination of lisinopril/amlodipine in patients with essential arterial hypertension in out-patient management

М.М. Dolzhenko, A.A. Nudchenko, S.A. Bondarchuck, Yu.V. Lyymar

**Summary.** The aim of study was to evaluate the efficiency and safety of fixed combination of lisinopril 10/20 mg + amlodipine 5/10 mg (Ekvator) usage in patients with essential arterial hypertension. 6069 patients from all regions of the Ukraine were included in the study. To all patients at baseline and in the follow-up period measurement of office blood pressure (BP) and biochemical blood assay were done. At the beginning of the study all previous antihypertensive therapy was cancelled. After randomization Ekvator has been administered to participants regarding BP levels.  $\beta$ -Blockers, diuretics and statins have been administered by indications. According to data gained from office BP-monitoring substantively reduction of BP levels (from 169.3 $\pm$ 0.2/98.1 $\pm$ 0.1 mm Hg at baseline to 131.9 $\pm$ 0.1/81.1 $\pm$ 0.1 mm Hg at the end of the study) has been achieved on Ekvator treatment. 57.1% patients achieved target BP levels. Patients treated with Ekvator without statins administered demonstrated significant reduction in plasma cholesterol levels from 5.75 $\pm$ 0.02 mmol/l to 5.09 $\pm$ 0.1 mmol/l. Significant decreasing proportion of patients with proteinuria/microalbuminuria which followed Ekvator therapy was observed — from 667 persons (11.0%) to 244 persons (4.0%).

**Key words:** antihypertensive efficacy, fixed combination, hypercholesterolemia, proteinuria/microalbuminuria, Ekvator.

Додаток.

Учасники дослідження:

Е.В. Глинська, Т.Н. Орлова, І.В. Окіпняк, О.Н. Невструева, Т.В. Прибиток, Є.В. Ключников, Л.О. Волошина, Н.А. Шеремет, Д.В. Ізат, О.А. Тяпкина, Я.С. Барсукова, Н.В. Семуха, О.В. Черненко, В.О. Карташова, Ж.А. Лавренко, А.А. Мазуренко, В.О. Карташова, О.В. Тертична, К.А. Лобанова, Н.Ф. Яворовенко, Є.Й. Албок, І.М. Гойдаш, Я.І. Сорока, Л.С. Рудік, О.В. Салькова, С.Д. Мрочко, А.В. Землякова, О.А. Стойко, Н.А. Оверченко, А.Н. Рапча, О.І. Фрацінюк, Ю.В. Гурьянова, Н.О. Богач

## Реферативна інформація

### Разработана простая методика оценки риска смерти при сахарном диабете 2-го типа

В ходе научного исследования группа ученых во главе с доктором медицины Сальваторе Де Космо (Salvatore De Cosmo) из эндокринологического отделения Больницы в Сан-Джовани-Ротондо, Италия, разработала шкалу для оценки риска смерти для лиц с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

С этой целью изучили данные, касающиеся двух когорт пациентов, принимавших участие в исследованиях по изучению смертности при СД 2-го типа. Вначале ученые проанализировали результаты исследования Gargano Mortality Trial, где сфокусировали внимание на факторах риска смерти у лиц с СД, за которыми вели наблюдение в течение 7,32 $\pm$ 2,12 года. Для валидации модели использовали данные другого исследования — Foggia Mortality trial, в котором приняли участие 936 добровольцев, которых наблюдали в течение 4,52 $\pm$ 1,71 года. Смертность в каждой из когорт составила около 2,4% в год.

В ходе анализа выявлены 9 основных переменных, влияющих на общую смертность — возраст, индекс массы тела, диастолическое артериальное давление, уровень липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, соотношение

альбумин/креатинин в моче, применение препаратов инсулина и антигипертензивных средств.

По мнению С. Де Космо, актуальность данной работы заключается в том, что разработанная шкала может позволить врачу в краткие сроки определить пациентов с высоким риском смерти для назначения им агрессивных превентивных мероприятий и стратегий терапии.

Общее количество баллов по разработанной шкале имеет границы от 0 до 1. При этом количество набранных баллов  $\leq 0,67$  свидетельствует о низком, в интервале 0,68–0,79 — среднем и  $\geq 0,80$  — высоком риске смерти. Лица, набравшие 0,68–0,79 балла, имеют в 6 раз, а те, кто набрал  $\geq 0,80$  балла — в 24 раза более высокий риск смерти, чем те, кто находится в группе низкого риска по результатам тестирования.

Данная шкала представлена в сети интернет в виде онлайн-калькулятора (<http://www.operapadrepio.it/rcalc/rcalc.php>).

**Busko M.** (2013) Simple tool stratifies mortality risk in type 2 diabetes. *Medscape*, May 13 (<http://www.medscape.com/viewarticle/804022>).

**De Cosmo S., Copetti M., Lamacchia O. et al.** (2013) Development and Validation of a Predicting Model of All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, May 1 [Epub ahead of print].

Виталий Безшейко