Комбинированная антигипертензивная терапия: фокус на фиксированную комбинацию эналаприла и нитрендипина

Л.Н. Яковлева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ***артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, рациональная комбинация***

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Во-первых, это обусловлено большой распространенностью и неуклонным ростом заболеваемости. По данным экспертов ВООЗ, в настоящее время распространенность АГ составляет 30–45 % от общей численности населения и достигает 80 % среди лиц пожилого возраста. Согласно прогнозу экспертов, количество больных с АГ в экономически развитых и развивающихся странах уже к 2022 г. превысит 1,5 млрд [3]. Во-вторых, АГ является мощным, независимым и, что немаловажно, потенциально легко выявляемым и корригируемым фактором риска развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. При этом между уровнем артериального давления (АД), как систолического (САД), так и диастолического (ДАД), и риском развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) существует практически линейная зависимость.

Данные метаанализа рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствуют о том, что снижение САД на 12–13 мм рт. ст. приводит к достоверному уменьшению риска ССО на 21–37 % [17]. Поэтому первостепенной, хотя и не единственной задачей при лечении АГ является снижение АД до целевых уровней. С учетом детального анализа результатов многочисленных РКИ по лечению АГ в рекомендациях Европейского общества гипертензии / Европейского общества кардиологов (ЕОГ/ЕОК) 2013 г. определен единый целевой уровень САД менее 140 мм рт. ст. для всех категорий больных независимо от уровня сердечно-сосудистого риска. Целевой уровень ДАД составляет 90 мм рт. ст. и менее, за исключением пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [18]. Обоснованием для таких рекомендаций послужили данные двух исследований, в которых наиболее высокие результаты по улучшению прогноза наблюдали у больных СД 2-го типа при снижении ДАД до 80–85 мм рт. ст. [15, 18].

Несмотря на то, что разработка и внедрение в клиническую практику высокоэффективных антигипертензивных препаратов сделали АГ одним из самых модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ССО, до сих пор даже в Западной Европе и США только у 30–50 % больных осуществляется адекватный контроль уровня АД [1].

Причин столь низкой частоты достижения целевого уровня АД, безусловно, несколько. К ним следует отнести проблемы недостаточной приверженности врачей к выполнению рекомендаций и низкой приверженности пациентов к выполнению мероприятий по модификации образа жизни, коррекции факторов риска и приему медикаментозной терапии. Согласно данным нашего исследования, через полгода после назначения терапии только треть больных выполняют рекомендации по приему двух и более анигипертензивных препаратов, четверть

Яковлева Лариса Миколаївна, к. мед. н., доцент кафедри, ст. наук. співр.
61176, м. Харків, Салтівське шосе, 266г
E-mail: yakbon@rambler.ru

© Л.Н. Яковлева, 2014

больных не выполняют рекомендаций по медикаментозной терапии вообще [5].

Низкой приверженности пациентов к терапии во многих случаях способствуют практически хорошие самочувствие и качество жизни, несмотря на повышение АД, а также отсутствие должной информированности о наличии индивидуального, зачастую высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Согласно исследованию R.W. Grant и соавторов, самыми распространенными причинами, по которым пациенты не выполняют предписания врача, оказались непонимание цели лечения (11 %), опасения развития или развитие побочных эффектов (58 %), стоимость (8 %) и сложность в запоминании дозировок (23 %) [14]. В другом исследовании показано, что приверженность пациентов к терапии зависит также от кратности приема антигипертензивных препаратов: 74 % больных выполняют рекомендации по приему одного препарата, тогда как три и четыре лекарственных средства принимают соответственно только 52 и 42 % [16].

В последнее время появляется все больше данных о том, что причиной недостаточной эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) являются не только низкая приверженность к терапии и организация медицинской помощи, но и, в значительной степени, индивидуальные качества организма, которые могут определять фармакокинетические и фармакодинамические особенности действия препарата у конкретного больного. Доказано, что регуляция АД на 30–60 % является генетически детерминированной и достоверно связана с несколькими участками хромосом [4]. Отклонения от средних фармакокинетических и фармакодинамических характеристик могут быть значительными, что обусловлено многочисленными генными мутациями, которые отвечают за метаболизм антигипертензивных препаратов или касаются мишеней их действия [8]. Так, согласно результатам фармакогенетических исследований, эффективность гипотензивного ответа при назначении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) является генетически детерминированной и зависит от инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ и полиморфизма гена рецептора ангиотензина II 1-го типа [7].

Сложность достижения целевого АД при проведении монотерапии доказана результатами многих РКИ. Так, в исследовании HOT для достижения целевого ДАД менее 90 мм рт. ст. комбинированная АГТ потребовалась в 63 % случаев [15]. Частота назначения комбинированной АГТ в исследовании SHEP составила 45 %, ALLHAT – 62 %, STOP-Hypertension – 66 %, INVEST – 84 %, LIFE – 92 %, COOPE – 93 %, в том числе даже у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени, которые составляют до 80 % в структуре АГ [18].

Мозаичная теория Пейджа, демонстрирующая представления об основных патогенетических механизмах АГ, позволяет также понять сложность подбора единственного, даже самого современного препарата, который бы корригировал нарушения во всех участках многогранного патогенеза АГ (*рис. 1*).

Согласно существующим представлениям, применение комбинированной АГТ обеспечивает усиление гипотензивного действия за счет взаимного потенцирования эффектов каждого из препаратов комбинации. Этот аддитивный эффект связан с подавлением различных факторов, участвующих в повышении АД, а также с устранением контррегуляторных механизмов, которые запускаются практически сразу на начальных этапах АГТ и приводят к снижению эффективности терапии [18]. Как свидетельствуют результаты РКИ, назначение комбинированной АГТ в два раза повышает эффективность гипотензивного ответа [4, 8].

При комбинированной АГТ достигается также уменьшение суммарной частоты побочных эффектов, что обусловлено снижением вероятности развития дозозависимых побочных реакций при использовании препаратов в меньших дозах. Уменьшение количества побочных реакций обеспечивается также за счет взаимной нейтрализации побочных эффектов препаратов отдельных классов при использовании рациональных комбинаций. Например, антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда у 8–12 % больных могут вызывать развитие претибиальных отеков из-за повышения гидростатического давления в капиллярах вследствие значимой вазодилатации прекапиллярных сосудов сопротивления. ИАПФ снижают подобный вторичный эффект АК за счет способности расширять емкостные венозные сосуды, нормализации интракапиллярного давления и уменьшения выхода жидкости в интерстициальное пространство.

Комбинированная АГТ обеспечивает более эффективную защиту органов-мишеней у пациентов с АГ и, следовательно, более выраженное снижение риска развития ССО. Применение комбинированной АГТ обеспечивает также повышение приверженности пациентов к лечению за счет более эффективного и более быстрого достижения целевого АД, а также суммарного уменьшения количества побочных эффектов.

Как и предыдущие рекомендации, руководство по лечению АГ ЕОГ/ЕОК 2013 г. поддерживает стартовое применение комбинированной АГТ у пациентов особых категорий, к которым относят, прежде всего, пациентов с АГ 2–3-й степени, уровень АД у которых превышает 160/100 мм рт. ст. Как показали результаты РКИ, при таких заведомо высоких исходных уровнях АД использование монотерапии низкими и средними дозами препаратов не позволяет добиться желаемого снижения АД, а использование больших доз обеспечивает незначительный дополнительный гипотензивный ответ и сопряжено с увеличением количества побочных реакций [18].

Стартовое назначение комбинированной терапии оправдано также у больных с изолированной систолической АГ (ИСАГ). Комбинированная АГТ внесена и в алгоритм лечения пациентов с АГ 1-й степени при наличии у них СД 2-го типа, поскольку при таких условиях целевые уровни АД являются более жесткими, а сроки достижения цели лечения более сжатыми.

В связи с тем, что комбинированная АГТ стала основным направлением при лечении различных категорий больных с АГ, рекомендации ЕОГ/ЕОК 2013 г. поддерживают предшествующие рекомендации относительно применения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, которые содержат в одной таблетке два и более лекарственных средства [18]. Такие лекарственные формы имеют ряд дополнительных преимуществ над произвольными комбинациями:

– простота назначения и процесса титрования дозы, что повышает приверженность пациентов к лечению;

– исключение возможности использования нерациональных комбинаций;

– уменьшение стоимости лечения.

В рекомендациях ЕОГ/ЕОК 2013 г. оговорены четыре рациональных комбинации антигипертензивных препаратов (*рис. 2*).

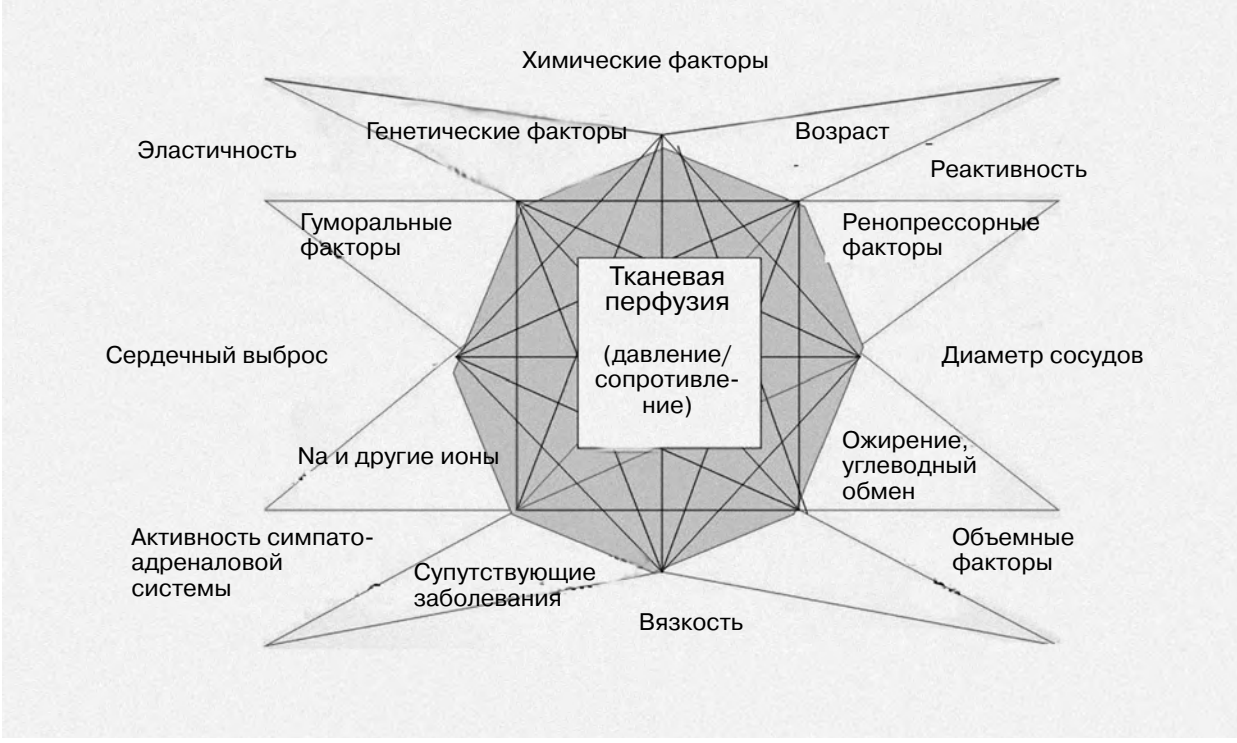

Рис. 1. Мозаичная модель патогенеза А.Г. Пейджа.

Комбинация ИАПФ и АК дигидропиридинового ряда является одной из популярных в терапии АГ благодаря высокой гипотензивной эффективности. За счет взаимодополняющего влияния на различные звенья регуляции АД и блокирования контррегуляторных механизмов препараты потенцируют действие друг друга. Связанные с механизмом действия дигидропиридиновых АК стойкое снижение тонуса крупных артерий и артериол, уменьшение общего периферического сопротивления и системного САД и ДАД приводит к стимуляции ренин-ангиотензиновой и симпатоадреналовой систем, чему противодействуют ИАПФ [2]. У пациентов с низкой активностью ренина плазмы ИАПФ обычно недостаточно эффективны, и добавление дигидропиридинового АК повышает активность ренин-ангиотензиновой системы, что позволяет ИАПФ реализовать весь спектр своего гипотензивного действия. Сочетанное использование препаратов способствует расширению показаний к применению. Известно, что ИАПФ действуют на афферентные и эфферентные артериолы клубочков почек, дигидропиридиновые АК – преимущественно на афферентные сосуды, что в некоторых случаях может сопровождаться развитием внутриклубочковой гипертензии. Комбинированное применение препаратов этих классов приводит к уменьшению клубочкового давления и может быть рекомендовано при микроальбуминурии, особенно пациентам с диабетической нефропатией [6].

Следует отметить, что использование комбинации ИАПФ с дигидропиридиновым АК позволяет значительно уменьшить частоту развития побочных эффектов каждого из препаратов. Применение АК позволяет уменьшить частоту сухого кашля, который относится к наиболее частым побочным эффектам лечения ИАПФ и связан с замедлением деградации брадикинина. Претибиальные отеки при присоединении ИАПФ к АК возникают значительно реже, степень их выраженности менее значима. ИАПФ и АК относятся к метаболически нейтральным антигипертензивным средствам, что делает применение комбинации этих препаратов предпочтительным при нарушенных липидном, углеводном и пуриновом обменах [9].

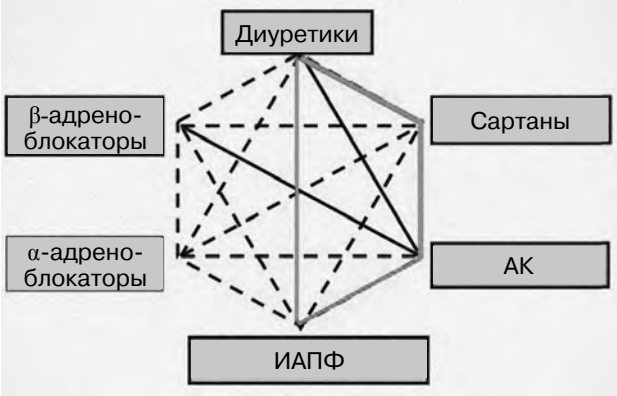

Рис. 2. Приоритетные для использования комбинации различных классов антигипертензивных препаратов (ЕОГ/ЕОК, 2009, 2013).

Кроме того, интерес к применению в клинической практике комбинации ИАПФ и АК дигидропиридинового ряда связан с результатами многочисленных РКИ, в ходе выполнения которых показано, что использование этой комбинации сопровождается также существенным и статистически значимым снижением риска развития ССО, почечной дисфункции, атеросклероза периферических артерий и новых случаев СД 2-го типа [11].

Выбор АК нитрендипина и ИАПФ эналаприла для создания комбинированного антигипертензивного лекарственного средства обусловлен как фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками компонентов препарата, так и доказанными антигипертензивной эффективностью комбинации, органопротекторными свойствами и положительным влиянием на прогноз.

Эналаприл и нитрендипин имеют практически одинаковый период полувыведения, что послужило теоретическим обоснованием для объединения их в один препарат, обладающий суточным профилем антигипертензивного действия (*таблица*). Эналаприл является пролекарством, пик концентрации в крови его активного метаболита эналаприлата и время достижения клинически значимого гипотензивного ответа составляет 3–4 ч. Уникальность фармакокинетических характеристик нитрендипина обеспечивает развитие выраженного гипотензивного ответа уже через час после его приема. Поэтому комплементарность механизмов антигипертензивного действия эналаприла и нитрендипина при использовании в одной таблетке сочетается с более ранним началом развития выраженного гипотензивного эффекта, чем при использовании эналаприла в монотерапии. Комбинированное применение препаратов позволяет также нивелировать рефлекторное повышение

Таблица
Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики нитрендипина и эналаприла

Показатель	Эналаприл	Нитрендипин
Метаболизм	Гидролиз в печени до эналаприлата (цитохром P450 3A4)	Окисление в печени
Пик концентрации в крови, ч	3–4	1–3
Период полувыведения, ч	11	8–12
Биодоступность, %	40	20–30
Связывание с белками плазмы, %	50–60	96–98
Экскреция, %	Почки – 60 Кишечник – 40	Почки – 77 Желчные протоки – 23
Продолжительность эффективного снижения САД и ДАД после однократного приема, ч	24	24
Частота сокращений сердца	Не влияет	Рефлекторное повышение (в начале терапии)
ГЛЖ	Регресс	Регресс
ЦСАД	Снижает	снижает
СКФ	Не влияет / Улучшает	Не влияет / Улучшает
Чувствительность тканей к инсулину	Повышает	Не влияет

Примечание. *ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ЦСАД – центральное систолическое аортальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.*

частоты сокращений сердца, которое может наблюдаться при монотерапии нитрендипином [10, 19, 20].

Особенности экскреции и метаболизма компонентов фиксированной комбинации эналаприла и нитрендипина ограничивают ее применение только при тяжелых заболеваниях печени и почек. Препарат противопоказан при снижении клиренса креатинина ниже 10 мл/мин, а его снижение > 30 мл/мин, как правило, не требует корректировки дозы.

Результаты РКИ убедительно доказали независимое от других факторов, в том числе и от уровня АД, неблагоприятное прогностическое значение для риска развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний таких показателей, как ГЛЖ, жесткость аорты и ее крупних ветвей, а также маркеров поражения почек – микроальбуминурии и уменьшения СКФ [4, 8, 18]. Это позволило рабочей группе ЕОГ/ЕОК включить в обязательный план обследования больных с установленным диагнозом АГ определение ГЛЖ, микроальбуминурии и СКФ (по формуле MDRD). По возможности следует также оценивать скорость распространения пульсовой волны и определять ЦСАД, которые позволяют судить о повышении жесткости аорты и ее ветвей.

Согласно рекомендациям ЕОГ/ЕОК, стратегия лечения пациента с АГ должна базироваться на оценке индивидуального риска, а при выборе антигипертензивного препарата необходимо учитывать его способность замедлять прогрессирование или вызывать регресс поражения органов-мишеней.

Эналаприл и нитрендипин обладают доказанной эффективностью, способствуя регрессу ГЛЖ, замедлению прогрессирования снижения СКФ и, что немаловажно, снижению ЦСАД *(см. таблицу)*. Это послужило предпосылкой для рекомендации назначения фиксированной комбинации эналаприла и нитрендипина в особых клинических ситуациях: при ГЛЖ, хронической болезни почек, изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ), которая сопровождается высоким уровнем ЦАСД.

Также важно, что эналаприл повышает чувствительность тканей к инсулину, а нитрендипин – нейтрален для углеводного обмена, что обосновывает назначение фиксированной комбинации данных средств при метаболическом синдроме и СД 2-го типа.

При разработке фиксированной комбинации в двойном слепом плацебоконтролированном исследовании антигипертензивная эффективность 16 возможных комбинаций доз нитрендипина (0, 5; 10 и 20 мг) и эналаприла (0, 5; 10 и 20 мг) изучена у 342 пациентов с АГ 1-й и 2-й степени на протяжении 6 нед [20]. В результате сравнительного анализа для создания препарата

энеас была отобрана комбинация эналаприла 10 мг и нитрендипина 20 мг, которая обеспечивала максимальное, по сравнению с другими комбинациями, снижение офисного САД на 16,9 мм рт. ст. и ДАД на 14,3 мм рт. ст. и сопровождалась минимальным профилем побочных эффектов.

В другом исследовании European Nitrendipine and Enalapril Association studies (ENEAS-1 и -2) пациентам с АГ 1-й и 2-й степени, у которых целевые уровни САД и ДАД не были достигнуты через 6 нед монотерапии эналаприлом 10 мг или нитрендипином 20 мг, назначение фиксированной комбинации эналаприла 10 мг и нитрендипина 20 мг (энеас) оказалось значительно более эффективным для достижения терапевтической цели. Количество пациентов, у которых через 12 нед лечения фиксированной комбинацией эналаприла и нитрендипина АД снизилось ниже 140/90 мм рт. ст. или хотя бы на 20/10 мм рт. ст., составило 54 % и оказалось достоверно больше, чем при монотерапии (41 %; $P<0,05$) [19].

В обсервационное постмаркетинговое многоцентровое проспективное исследование CENIT было включено более 6,5 тыс. пациентов с неконтролируемой АГ на фоне приема монотерапии или комбинации двух любых антигипертензивных препаратов, кроме эналаприла и/или нитрендипина [10]. Через 12 нед лечения препаратом энеас САД и ДАД снизились соответственно на 26,5 и 14,9 %, при этом положительная реакция на лечение отмечена у 73 % пациентов, а достижение целевых уровней АД (≤ 140/90 мм рт. ст.) зарегистрировано у 40 % включенных в обследование больных. При анализе эффективности фиксированной комбинации эналаприла и нитрендипина в группах особого клинического интереса установлено, что 70,8 % пациентов в возрастной группе старше 65 лет отреагировали на терапию и 36,1 % достигли цели лечения. В свою очередь, в группах больных с СД 2-го типа, ИСАГ и ожирением эти показатели составили соответственно 61,7 и 46,8 %; 55,3 и 44,2 %; 72,0 и 36,4 %.

Результаты анализа переносимости в данном исследовании свидетельствуют о значительно более низкой частоте отмены препарата из-за развития побочных эффектов (7,5 %), что было отмечено в клинических исследованиях для каждого из компонентов комбинации отдельно (20,2 % для эналаприла и 15,0 % для нитрендипина). Претибиальные отеки на фоне приема исследуемой комбинации зарегистрированы только у 4,4 % больных по сравнению с 11,1 % при монотерапии нитрендипином, кашель – у 0,8 % пациентов по сравнению 2,0 % при монотерапии эналаприлом.

В многоцентровом двойном слепом исследовании Syst-Eur более 6 тыс. пожилых пациентов с ИСАГ были рандомизированы на группы плацебо и активного лечения нитрендипином. При недостаточной эффективности монотерапии предусматривали дополнительное назначение эналаприла или гидрохлоротиазида [12]. Конечными точками исследования были инсульт, фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события. Через 2 года наблюдения в группе активного лечения адекватный контроль АД, как при монотерапии нитрендипином, так и при комбинированном лечении с добавлением эналаприла или нитрендипина сопровождался снижением риска развития инсульта на 42 % по сравнению с группой плацебо, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий – на 31 %.

Важно отметить, что в рамках исследования Syst-Eur был проведен анализ результатов наблюдения за 2,8 тыс. пациентов, принимавших монотерапию нитрендипином или плацебо. В группе активного лечения достигнуто снижение риска развития деменции на 55 %, то есть с 7,4 до 3,3 случаев на 100 больных в год [13]. Поскольку данный эффект распространялся не только на постинсультную деменцию, но и на болезнь Альцгеймера, авторы исследования высказали предположение, что нитрендипин уменьшает риск развития деменции не только за счет контроля АД, но и благодаря уникальному церебропротекторному механизму действия.

Таким образом, анализ фармакодинамических и фармакокинетических характеристик фиксированной комбинации эналаприла и нитрендипина, наличие доказанной антигипертензивной эффективности, органопротекторных свойств и положительного влияния на прогноз позволяют рекомендовать его назначение в следующих клинических ситуациях:

– АГ, не контролируемая с помощью монотерапии максимальными дозами антигипертензивных препаратов или другими гипотензивными комбинациями,

– стартовая терапия АГ 2-й степени при наличии высокого и очень высокого риска (в особых ситуациях АГ 1-й степени при очень высоком риске),

– АГ у пациентов с ГЛЖ,

– АГ у больных с хронической болезнью почек при СКФ больше 10 мл/(мин·1,73 м^2) и меньше 60 мл/(мин·1,73 м^2),

– АГ у больных с метаболическим синдромом, СД 2-го типа (особенно при наличии диабетической нефропатии),

– пациентам пожилого возраста с ИСАГ.

Литература

1. Попов В.В., Буланова Н.А., Иванов Г.Г. Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. Часть 1 // Рацион. фармакотер. в кардиологии.– 2012.– № 8 (1).– С. 88–94.
2. Сиренко Ю.Н. Дигидропиридиновые антагонисты кальция – новый резерв снижения риска осложнений при артериальной гипертензии // Артер. гипертензия.– 2010.– № 1.– С. 47–52.
3. Сіренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії: монографія.– Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011.– 304 с.
4. Тимофеева А.В., Горюнова Л.Е., Хаспеков Г.Л. и др. Фармакогенетика, фармакогеномика в свете проблем, связанных с эссенциальной артериальной гипертонией // Кардиол. вестник.– 2007.– Т. 2, № 1.– С. 5–12.
5. Целуйко В.Й., Яковлева Л.Н., Строкова С.А. Влияние приверженности к терапии на прогноз у больных, перенесших инфаркт миокарда // Ліки України.– 2012.– № 1.– С. 40–43.
6. ACCORD Study Group, Cushman W.C., Evans G.W. et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // New Engl. J. Med.– 2010.– Vol. 362.– P. 1575–1585.
7. Brugts J.J., Simoons M.L. Genetic influences of angiotensin-converting enzyme inhibitor response: an opportunity for personalizing therapy? // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.– 2012.– Vol. 10 (8).– P. 1001–1009.
8. Butler M.G. Genetics of hypertension. Current status // J. Med. Liban.– 2010.– Vol. 58 (3).– P. 175–178.
9. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet.– 2005.– Vol. 366.– P. 895–906.
10. De la Sierra A., Roca-Cusachs A., Reden J. et al. Effectiveness and tolerability of fixed-dose combination enalapril plus nitrendipine in hypertensive patients: results of the 3-month observational, post-marketing, multicentre, prospective CENIT study // Clin. Drug Investig.– 2009.– Vol. 29.– P. 459–469.
11. Elliot W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihy pertensive drugs: a network metaanalysis // Lancet.– 2007.– Vol. 369.– P. 201–207.
12. Forette F., Seux M., Staessen J. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial // Lancet.– 1998.– Vol. 352.– P. 1347–1351.
13. Forette F., Seux M., Staessen J. et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study // Arch. Intern. Med.– 2002.– Vol. 162.– P. 2046–2052.
14. Grant R.W., Devita N.G., Singer D.E., Meigs J.B. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care.– 2003.– Vol. 26.– P. 1408–1412.
15. 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.– Vol. 351.– P. 1755–1762.
16. Jin J., Sklar G.E., Min Sen Oh. V., Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective // Ther. Clin. Risk Manag.– 2008.– Vol. 4 (1).– P. 269–286.
17. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet.– 2002.– Vol. 360.– P. 1903–1913.
18. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ЕОГ/ЕОК 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) // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34 (28).– P. 2159–2219.
19. Marin-Iranzo R., de la Sierra-Iserte A., Roca-Cusachs A. et al. Double blind study of the efficacy and safety of the fixed dose combination of enalapril 10 mg/nitrendipine 20 mg versus the increase of amlopidine dose in essential hypertensive patients not controlled with amlodipine 5 mg // Rev. Clin. Esp.– 2005.– Vol. 205.– P. 418–424.
20. Roca-Cusachs A., Torres F., Horas M. et al. Nitrendipine and enalapril combination therapy in mild to moderate hypertension: assessment of dose-response relationship by a clinical trial of factorial design // J. Cardiovasc. Pharmacol.– 2001.– Vol. 38.– P. 840–849.

Поступила 20.11.2013 г.

Комбінована антигіпертензивна терапія: фокус на фіксовану комбінацію еналаприлу і нітрендипіну

Л.М. Яковлєва

Харківська медична академія післядипломної освіти

Стаття присвячена проблемі лікування артеріальної гіпертензії. Незважаючи на розробку і впровадження в клінічну практику високоефективних антигіпертензивних препаратів, адекватний контроль рівня артеріального тиску (АТ) здійснюється тільки у 30–50 % хворих. Причинами низької частоти ефективного контролю АТ є, насамперед, складність досягнення цільового АТ при проведенні монотерапії і низька прихильність пацієнтів до терапії при призначенні кількох препаратів. В огляді обговорюються переваги використання фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів взагалі та комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту еналаприлу й антагоніста кальцію дигідропіридинового ряду нітрендипіну зокрема. Представлено результати клінічних досліджень, що свідчать про високу ефективність вказаного комбінованого препарату в досягненні

цільового рівня артеріального тиску, добру переносність, органопротекторні властивості й позитивний вплив на прогноз.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду, раціональна комбінація.

Combined antihypertensive therapy: focus on fixed combination of enalapril and nitrendipine

L.N. Yakovleva

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The problems associated with arterial hypertension, being a powerful, independent and potentially easily detectable and correctable risk factor of fatal cardiovascular events, are reviewed. Despite the development and introduction into clinical practice of highly effective anti-hypertensive medications, adequate control of blood pressure is achieved in only 30–50 % of patients. The reasons for this low rate of blood pressure effective control are the difficulty of the target blood pressure achieving with monotherapy and low patients adherence to treatment with several drugs. This review discusses the advantages of antihypertensive medications fixed combinations in general, and the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril and the dihydropyridine calcium antagonist nitrendipine, in particular. The results of clinical studies showing high efficacy of this fixed combination in achieving target blood pressure, good tolerability, organ-protective properties and positive influence on the prognosis are presented.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitors, dihydropyridine calcium antagonists, rational combination.