

Комбінована антигіпертензивна терапія – сучасний тренд лікування

О.В. ЛАПШИН, к. мед. н.

/Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

Артеріальна гіпертензія залишається найбільш поширеним хронічним захворюванням у світі, хоча її адекватне лікування зумовлює прогнозоване зниження серцево-судинної захворюваності та смертності. Проте більшість пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) не досягають цільового артеріального тиску (АТ), незважаючи на різноманіття гіпотензивних засобів із різними механізмами дії. Очевидна невідповідність між наукою та її клінічним застосуванням зумовила розуміння, що майбутні розробки в цьому напрямі мають подолати цю прірву. Мета-аналіз, в якому було проаналізовано дані спостереження 12,7 млн пацієнтів, показав, що невеликі зміни АТ (2 мм рт.ст.) мають значний вплив на смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту – зниження на 7% і 10% відповідно (Lewington et al., 2002).

Загалом результати великих рандомізованих досліджень дозволили дійти висновку, що без ефективного контролю рівня АТ неможливо досягти значного зниження серцево-судинної захворюваності та смертності. Зокрема, в нещодавно опублікованому великому епідеміологічному дослідженні, проведеному в кількох центрально- і східноєвропейських країнах, було показано, що контроль рівня АТ дотепер є недостатнім, причому стосується це навіть пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію (рис. 1). Це означає, що надійно контролювати АТ, застосовуючи лише один антигіпертензивний препарат, не звертаючись до широкого використання комбінованої терапії, можна хіба що у невеликого контингенту хворих з АГ.

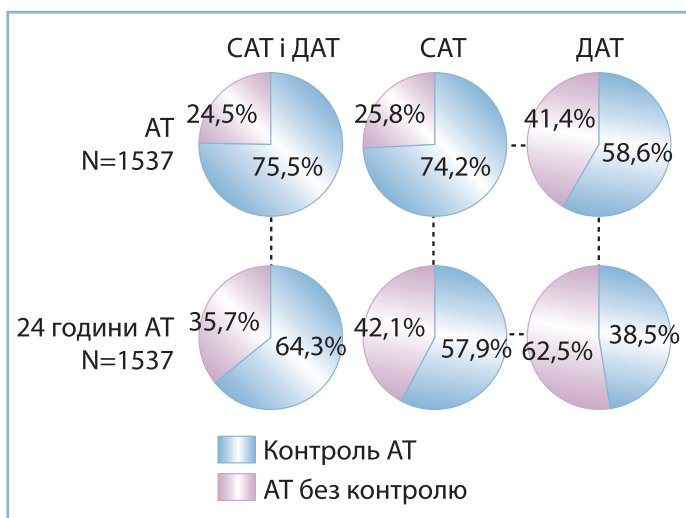


Рис. 1. Дослідження BP-CARE: контроль АТ у хворих, що одержують терапію

Звернемося у цьому контексті до результатів дослідження SHEP, які свідчать, що призначення комбінованої гіпотензивної терапії потребують 45% пацієнтів. У дослідженні ALLHAT таких пацієнтів було 62%, у дослідженні INVEST – 80%. У добре відомому дослідженні LIFE тільки 11% пацієнтів, рандомізованих у групу лозартану, наприкінці дослідження приймали лише один препарат. Дослідження ASCOT показало, що у 9 з 10 пацієнтів, у яких було досягнуто цільових значень АТ 140/90 мм рт.ст. і нижче, призначалися два або більше гіпотензивних препарати. У дослідженні HOT комбінованої терапії потребували 63% пацієнтів, що досягли рівня діастолічного тиску 90 мм рт.ст., та 80% пацієнтів, у яких діастолічний тиск становив 80 мм рт.ст. і нижче.

Існує достатньо даних щодо істотної варіабельності антигіпертензивного ефекту різних препаратів, що доведено багатьма клінічними дослідженнями. Втім, дотепер пошук надійних критеріїв, який дозволив би здійснювати ефективний індивідуальний підбір препаратів, не має успіху. При цьому ефективність монотерапії антигіпертензивними засобами різних класів в цілому схожа і становить 40–50%. Повернення до комбінованої терапії часто пов'язують з результатами мега-дослідження HOT. Воно підтвердило необхідність досягнення цільового рівня АТ для реального зниження серцево-судинного ризику. У цьому дослідженні для досягнення поставленої мети комбіновану терапію довелося застосовувати в лікуванні 2/3 пацієнтів. Схожі дані було

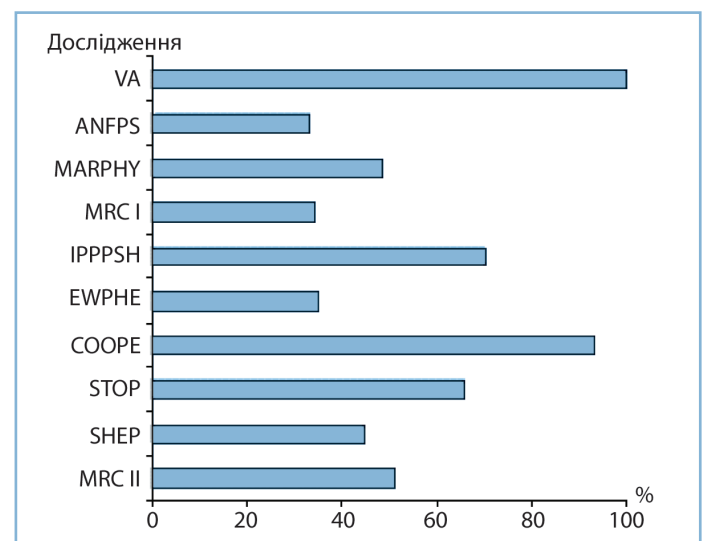


Рис. 2. Частота комбінованої терапії в основних дослідженнях у хворих з артеріальною гіпертензією

Тонорма®

ГОЛОВНЕ – ДОСЯГТИ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ!



- ✿ Для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) і профілактики її ускладнень
- ✿ Взаємопотенційована дія трьох компонентів на різні ланки патогенезу АГ
- ✿ Оригінальна антигіпертензивна комбінація
- ✿ Зручний режим терапії – 1 таблетка на добу



Р.П.№ UA/0516/01/01. Інформація призначена для спеціалістів охорони здоров'я (лікарів). Уважно прочитайте повну інструкцію з медичного використання препарату. Дотримуйтеся рекомендованих доз.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Тонорма.

Склад, діюча речовина: 1 таблетка містить атенололу 100 мг; хлорталідону 25 мг; ніфедипіну 10 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. Назва та місцезнаходження виробника. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. **Фармакотерапевтична група.** Селективні бета1-адреноблокатори в комбінації з іншими гіпотензивними засобами. Код АТС C07F В 03. **Показання до застосування.** Артеріальна гіпертензія. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: депресія, порушення сну, тяжкі сновидіння, галюцинації, рідко – збудження, агресивність, сплутаність свідомості; погіршення концентрації уваги. З боку серцево-судинної системи: брадикардія, порушення атріовентрикулярної провідності, охолодження кінцівок. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, запор, діарея, сухість у роті, порушення функції печінки, панкреатит (переважно у жінок). З боку дихальної системи: бронхоспазм, біль у загрудинній ділянці. З боку ендокринної системи: гіпоглікемія у хворих на цукровий діабет, гіперглікемія, порушення толерантності до вуглеводів. З боку системи кровотворення: тромбоцитопенія, лейкопенія, рідко – агранулоцитоз, нейтропенія, панцитопенія. З боку сечостатевої системи: зниження потенції, інтерстиціальний нефрит. **Алергічні реакції:** еритема, свербіж, кропив'янка. **Інші:** короткочасна гіперемія обличчя (особливо на початку лікування), посилення потовиділення, загальна слабкість, втомлюваність, запаморочення, рідко – зменшення секреції слізної рідини, кон'юнктивіт, фоточутливість, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіперурикемія. **Противпоказання.** Перші 8 днів після перенесеного інфаркту міокарда; гостра серцева недостатність; кардіогенний шок; атріовентрикулярна блокада II та III ступеня; тяжке порушення функції нирок, анурія, тяжке порушення функції печінки; синдром слабкості синусового вузла; синоатріальна блокада; синусова брадикардія (ЧСС менше 50 за 1 хв); артеріальна гіпотензія (систолічний тиск менше 90 мм рт. ст.); бронхіальна астма; метаболічний ацидоз; пізні стадії порушення периферичного кровообігу; одночасний прийом інгібіторів MAO (за винятком інгібіторів MAO-B); підвищена чутливість до інших компонентів препарату; тяжке порушення функції нирок, анурія. **Умови та термін зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25°C. Термін придатності – 2 роки. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.**

отримано при ретроспективному аналізі більшості цитованих досліджень щодо АГ (рис. 2).

Чим нижчого цільового рівня тиску потрібно досягти (наприклад, у хворих на цукровий діабет і ниркову недостатність) – тим більшу кількість препаратів необхідно призначати пацієнту. Підставою для актуальності комбінованої антигіпертензивної терапії є вплив препаратів різних класів на різні фізіологічні системи, включені в регуляцію АТ, а також доведене збільшення на 70–80% кількості хворих, що відповідають на лікування; нейтралізація контррегуляторних механізмів, спрямованих на підвищення АТ; зменшення кількості необхідних візитів до лікаря; можливість швидко нормалізувати АТ без збільшення частоти небажаних явищ або навіть за умови зниження їх числа; часта потреба у швидкому зниженні АТ та/або досягнення низьких цільових значень АТ в групах високого ризику; можливість розширення показань для призначення.

Можливості лікаря впливати на соціо-економічні фактори, що позначаються на рівні контролю АГ, обмежені лише його роллю громадянина. Водночас існують методологічні (правильна техніка вимірювання АТ), діагностичні (псевдогіпертензія, синдром білого халату, вторинні форми АГ), освітні (модифікація способу життя, обмеження вживання солі) і терапевтичні (взаємодія препаратів, побічні ефекти) підходи, і вони знаходяться в межах клінічної сфери діяльності. Можливо, одними з найсильніших елементів є правильний підбір гіпотензивних препаратів (перш за все – залежно від додаткових факторів ризику [ФР], асоційованих клінічних станів та особливих клінічних випадків) (табл. 1) та взаємодія між лікарем і пацієнтом з метою оцінки дії препаратів.

Таблиця 1. Рекомендації щодо вибору раціональних та можливих комбінацій антигіпертензивних препаратів для лікування хворих на артеріальну гіпертензію залежно від клінічної ситуації

Ураження органів-мішеней	
Гіпертрофія лівого шлуночка	БРА/ІАПФ з ТД або АК
Безсимптомний атеросклероз	БРА/ІАПФ з АК
Мікроальбумінурія	БРА/ІАПФ з ТД
Ураження нирок	БРА/ІАПФ з ТД
Асоційовані клінічні стани	
Мозковий інсульт, що передував	Будь-які раціональні комбінації антигіпертензивних препаратів
Інфаркт міокарда, що передував	β-АБ/АК з БРА/ІАПФ, β-АБ з АК
Ішемічна хвороба серця	β-АБ або АК з БРА або ІАПФ
Хронічна серцева недостатність	БРА/ІАПФ з β-АБ і ТД
Ниркова недостатність/протеїнурія	БРА/ІАПФ з петльовим діуретиком
Захворювання периферичних артерій	АК з БРА/ІАПФ
Особливі клінічні ситуації	
Особи похилого віку	БРА/ІАПФ з АК/ТД
Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія	АК з ТД, АК або ТД з БРА/ІАПФ
Метаболічний синдром	БРА/ІАПФ з АК/ТД
Цукровий діабет	БРА/ІАПФ з АК/ТД
Вагітність	Метилдопа з АК/β-АБ

Примітки (табл. 1–4, рис. 3): БРА – блокатор рецепторів ангіотензину II, ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, ТД – тiazидний діуретик, АК – антагоніст кальцію, β-АБ – блокатор β-адренорецепторів.

Досить потужною перепоною до підвищення комплаєнсу пацієнта виступають побічні ефекти гіпотензивних препаратів (Elliott, 2008). Значним прогресом в антигіпертензивному лікуванні стала відмова від старих антиадренергічних препаратів, що мали велику кількість побічних ефектів у зв'язку з появою нових терапевтичних засобів із кращим профілем безпеки (Payne, Esmonde-White, 2000).

Слід враховувати також несприятливий вплив на комплаєнс необхідності багаторазового прийому ліків, що стимулювало фармацевтичну індустрію до зосередження досліджень на препаратах з тривалою дією, які можна застосовувати один раз на добу (Elliott, 2008). Багато препаратів одноразового прийому з різних терапевтичних груп витісняють з ринку старі препарати з коротким періодом дії, що вимагають кількох прийомів протягом доби.

На сьогоднішній день провідні спеціалісти в усьому світі вважають, що лікування АГ має бути якомога більш раннім та агресивним. Відповідно, для ефективного лікування потрібна комбінація двох або більшої кількості антигіпертензивних препаратів навіть на ранніх стадіях захворювання. При комбінованій терапії застосовуються більш низькі дози препаратів, що зменшує ризик побічних ефектів. Водночас відбувається вплив на різні механізми АГ, і це, в свою чергу, підвищує ефективність лікування. Крім того, фіксовані комбінації двох або більшої кількості препаратів дозволяють проводити комбіновану терапію, призначаючи пацієнту фактично одну таблетку, а це значно поліпшує комплаєнс пацієнта. Таке лікування зрештою дозволяє досягти цільових рівнів АТ у значно більшій кількості пацієнтів порівняно з монотерапією. В уже згаданому дослідженні HOT було показано, що при монотерапії цільових рівнів АТ досягало не більше 1/3 пацієнтів, а комбінація антигіпертензивних препаратів (від 2 до 5) була успішною в 70% випадків. На переваги комбінованої антигіпертензивної терапії вказують і результати багатьох інших досліджень. Це особливо актуально для пацієнтів із супутніми захворюваннями, зокрема, цукровим діабетом та нирковою недостатністю, а також для всіх осіб із високим серцево-судинним ризиком, для яких визначено більш низькі цільові рівні АТ. Комбінованій терапії віддають перевагу впродовж останніх років, і це знайшло своє відображення в останніх європейських (ЕОГ–ЕОК) та американських (JNC VII) рекомендаціях з лікування АГ. Зокрема, ці рекомендації передбачають можливість проведення комбінованої антигіпертензивної терапії навіть у пацієнтів з I ступенем (140–159/90–99 мм рт.ст.) АГ. Коли йдеться про лікування АГ II ступеня, комбінована терапія рекомендована в переважній більшості випадків. Без сумніву, комбінована терапія має бути стартовою (унікаючи стадії монотерапії) у хворих з АТ >160/100 мм рт.ст., за наявності цукрового діабету, протеїнурії, хронічної ниркової недостатності, уражень органів-мішеней. Однією з незаперечних переваг комбінованої терапії є значне підвищення антигіпертензивного ефекту. Пояснення полягає в тому, що при призначенні раціональних комбінацій відбувається не просто механічне додавання ефективності двох лікарських засобів, а й потенціюється їхня дія. Адже, по-перше, різні препарати, як вже було сказано, по-різному діють на механізми підвищення АТ і, таким чином, доповнюють дію одне одного. По-друге, відбувається гальмування контррегуляторних механізмів, які майже завжди вступають у дію на початкових етапах призначення антигіпертен-

живних препаратів і призводять до зниження їх ефективності. Ще одна важлива перевага комбінованої терапії – зменшення частоти побічних ефектів. Крім того, що в комбінаціях зазвичай застосовуються більш низькі дози препаратів (а це, відповідно, дає можливість зменшити частоту побічних ефектів), низка комбінацій також зумовлює взаємну нейтралізацію деяких побічних ефектів їх компонентів. Як приклад можна навести комбінацію антагоніста кальцію дигідропіридинового ряду, який є антигі-

пертензивним засобом, але при тривалому застосуванні спричиняє рефлекторну стимуляцію симпатно-адреналової системи, та блокатор β-адренорецепторів, який надає можливість нейтралізувати ці побічні ефекти. Необхідно брати до уваги й те, що комбінована терапія допомагає збільшити кількість пацієнтів, що відповідають на лікування, тобто при прийомі препарату отримують бажане зниження АТ. З практики відомо, що підбір антигіпертензивного засобу іноді триває досить довго, і перший обраний препарат рідко підходить пацієнту. Призначення комбінованої терапії вдвічі підвищує ймовірність відповіді на лікування. Слід пам'ятати, що комбінована терапія також здатна забезпечити ефективний захист органів-мішеней АГ, тобто більш ефективно знижувати ризик ускладнень. Проте всі ці переваги стосуються, як уже було сказано, раціональних комбінацій. До них належать поєднання діуретика з блокатором β-адренорецепторів (β-АБ), діуретика з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА), діуретика з антагоністом кальцію (АК), АК з ІАПФ або БРА, АК (дигідропіридинового ряду) з β-АБ, блокаторів α- та β-адренорецепторів (рис. 3).

Раціональна комбінована терапія має відповідати низці обов'язкових умов. Серед них – безпека та ефективність компонентів, внесок кожного з них в очікуваний результат, різні, але взаємодоповнюючі механізми дії, більш висока ефективність порівняно з монотерапією кожним із компонентів, збалансованість компонентів у плані біодоступності та тривалості дії, посилення органопротекторних властивостей, вплив на універсальні та найбільш поширені механізми підвищення АТ, зменшення кількості небажаних ефектів та покращення переносимості (табл. 2).

Застосування комбінації двох препаратів, які мають схожі фармакодинамічні властивості, може призвести до різних наслідків з точки зору кількісних параметрів взаємодії: сенситизації (0+1=1,5); адитивної дії (1+1=1,75); сумування (1+1=2) та потенціювання ефекту (1+1=3). Зважаючи на це, можна умовно виділити раціональні та нераціональні комбінації антигіпертензивних препаратів (табл. 3).

Комбінована терапія не завжди означає посилення антигіпертензивного ефекту та може призвести до посилення небажаних ефектів (табл. 4).

Існують різні можливості застосування комбінованої терапії. Два, три чи більше препаратів можна призначати послідовно,

	ІАПФ	БРА	ТД	β-АБ	АК дигідропіридинового ряду	АК недигідропіридинового ряду
ІАПФ	Н	В	Р	В	Р	Р
БРА	В	Н	Р	В	Р	Р
ТД	Р	Р	Н	Р	Р	Р
β-АБ	В	В	Р	Н	Р	Н
АК дигідропіридинового ряду	Р	Р	Р	Р	Н	В
АК недигідропіридинового ряду	Р	Р	Р	Н	В	Н

Рис. 3. Раціональні комбінації антигіпертензивних препаратів відповідно до рекомендацій Російського товариства кардіологів

Таблиця 2. Небажані впливи антигіпертензивних засобів та можливості їх усунення

Препарат А	Можливі ефекти препарату А	Коригуючий препарат
Дигідропіридинові АК	Активация СНС, серцебиття	β-АБ
Дигідропіридинові АК	Периферичні набряки	ІАПФ
Діуретик	Гіпокаліємія, гіпомagneмія, інсулінорезистентність (?), активация РАС та/або САС	ІАПФ, блокатори АТ ₁ -рецепторів
Антиадренергетичні препарати	Затримка рідини, набряки, псевдорезистентність	Діуретик
Діуретик	Дисліпідемія	α-АБ
β-АБ	Затримка натрію, зниження серцевого викиду та ниркового кровотоку	Діуретик
β-АБ	Периферичний вазоспазм	АК
α-АБ	Вазодилатація, гіпотонія першої дози, постуральна гіпотонія	β-АБ

Примітки: САС – симпатно-адреналова система, РАС – ренін-ангіотензинова система, α-АБ – блокатор α-адренорецепторів.

Таблиця 3. Можливі комбінації антигіпертензивних препаратів

Встановлені раціональні комбінації	Діуретик + β-АБ Діуретик + ІАПФ β-АБ + АК (дигідропіридиновий) АК (дигідропіридиновий та недигідропіридиновий) + ІАПФ
Можливі раціональні комбінації	Діуретик + блокатор АТ ₁ -рецепторів β-АБ + α ₁ -АБ АК + блокатор АТ ₁ -рецепторів АК + агоніст імідазолінових рецепторів ІАПФ + агоніст імідазолінових рецепторів Діуретик + агоніст імідазолінових рецепторів
Припустимі, але менш раціональні комбінації	АК + діуретик β-АБ + ІАПФ
Нераціональні комбінації	β-АБ + БМКК (верапаміл або ділтіазем) ІАПФ + калійзберігаючі сечогінні засоби АК (дигідропіридиновий) + α ₁ -АБ
Комбінації, раціональність яких вимагає уточнення	ІАПФ + блокатор АТ ₁ -рецепторів АК (дигідропіридиновий) + АК (недигідропіридиновий) ІАПФ + α ₁ -АБ

Примітки: α₁-АБ – блокатор α₁-адренорецепторів, БМКК – блокатор повільних кальцієвих каналів.

Таблиця 4. Небажані наслідки комбінованого застосування гіпотензивних препаратів

Препарат А	Препарат Б	Небажані ефекти, що посилюються препаратом Б
Діуретик	Вазодилататори	Гіпокаліємія
Недигідропіридинові АК	β-АБ	Атріовентрикулярна блокада, брадикардія
α-АБ	Діуретик	Гіпотонія першої дози, постуральна гіпотонія
ІАПФ	Діуретик	Зниження швидкості клубочкової фільтрації
ІАПФ	Калійзберігаючий діуретик	Гіперкаліємія
Діуретик	β-АБ	Гіперглікемія, дисліпідемія
Гідралазин	Дигідропіридинові АК	Серцебиття, ішемія міокарда
Дигідропіридиновий АК	α-АБ	Гіпотонія
ІАПФ	α-АБ	Гіпотонія

поступово титруючи дози компонентів. Після досягнення цільового АТ підібрана комбінація може бути використана для тривалої підтримуючої терапії. Дуже цінними для раціонального лікування є фіксовані комбіновані препарати, при створенні яких застосовують удосконалені лікарські форми. До переваг низькодозових комбінованих антигіпертензивних препаратів можна віднести простоту й зручність прийому для пацієнта, полегшення титрування доз, простоту призначення препарату, підвищення прихильності пацієнтів до лікування, зменшення частоти побічних явищ за рахунок більш низьких доз, зменшення ризику застосування нераціональних комбінацій, впевненість в оптимальному та безпечному дозовому режимі, прийнятну вартість лікування. Водночас, є й недоліки. Це фіксованість дози компонентів, складність у виявленні причини небажаних ефектів, відсутність впевненості у необхідності всіх компонентів комбінації. Варто нагадати, що додатковими вимогами до комбінованих препаратів є відсутність непередбачуваних фармакокінетичних взаємодій та оптимальне співвідношення залишкового та максимального ефектів. Раціональний підбір компонентів створює передумови для призначення один раз на добу препаратів, які за умови монотерапії доводиться приймати двічі або навіть тричі на добу (зокрема деякі β-АБ, ІАПФ та АК). Тож раціональна комбінована антигіпертензивна терапія дозволяє досягти хорошого антигіпертензивного ефекту у максимальній кількості пацієнтів, і цей ефект поєднується з хорошою переносимістю, безпекою лікування та підвищеними органопротекторними властивостями.

Як вже було сказано, призначення комбінованої терапії рекомендовано насамперед пацієнтам з АГ II–III ступеня, оскільки застосування монотерапії низькими та середніми дозами при початково високих рівнях АТ не дозволить досягти бажаного зниження рівня АТ, а великі дози не рекомендовані через підвищення ризику виникнення побічних реакцій.

JNC7 була першою настановою, в якій рекомендовано використання комбінованої терапії як пріоритетної у осіб, які потребували зниження АТ $\geq 20/10$ мм рт.ст. (2-га стадія АГ).

Хоча існували різні причини для створення такої рекомендації, визнання важливості якомога більш швидкого досягнення цільового АТ було однією з них. Фактично, в настанові JNC7 відмічалася важливість встановлення довіри у взаєминах лікар–пацієнт, що також спричиняє покращення комплаєнсу.

Швидке досягнення цільового рівня АТ, замість тривалого «зачарованого кола» збільшення дози препарату при монотерапії з потенційним збільшенням ризику побічних реакцій, має очевидну перевагу серед пацієнтів, збільшує довіру, а отже – і прихильність до лікування (Gradman and Acevedo, 2002). Європейські настанови слідом за JNC7 рекомендують застосовувати комбіновану терапію при 2-й стадії АГ, а також у пацієнтів з підвищеним рівнем серцево-судинного ризику.

Виступаючи перед великою аудиторією Конгресу Європейського товариства кардіологів (ESC) (Париж, 2011), доктор Salim Yusuf (McMaster University, Гамільтон, Онтаріо) наголосив, що пацієнти високого ризику, наприклад, з вираженою АГ, в будь-якому разі змушені приймати декілька препаратів. Поєднання їх в одній таблетці може збільшити прихильність до лікування та значно знизити його вартість.

Створення комбінації лікарських засобів в одній таблетці з метою підвищення зручності, прихильності й ефективності має тривалу історію, починаючи з препаратів, до складу яких входили деривати раувольфії, гідралазин і діуретики, які стали доступними ще 50 років тому. Хоча раніше існували побоювання деяких спеціалістів щодо відмови від гнучкості в дозуванні окремих компонентів препаратів, на сьогодні змінилося сприйняття комбінації кількох лікарських засобів в одній таблетці – визнається можливим призначення поліпігулки в лікуванні пацієнтів із поєднанням серцево-судинної патології з множинними факторами ризику (Wald and Law, 2003; Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group, 2005). В лікуванні АГ комбінована терапія зумовлює більш виражене зниження АТ при застосуванні нижчих доз кожного з лікарських засобів. До того ж, при застосуванні комбінованої терапії існує менша вірогідність виникнення побічних реакцій (Chobanian et al., 2003), вона економічно більш вигідна (Elliot, 2008) і краще переноситься хворими (Sica, 2002). Комбінація кількох засобів в одній таблетці зумовлює кращий комплаєнс, ніж застосування їх як окремих препаратів (Taylor and Shoheiber, 2003; Gerbino and Shoheiber, 2007).

У зв'язку з тим, що комбінована терапія стала основним напрямом при лікуванні хворих на АГ, великого поширення набувають фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів, що містять в одній таблетці два лікарських засоби. Такі лікарські форми, маючи усі переваги комбінованої терапії, мають низку переваг порівняно з довільними комбінаціями. Це простота призначення та процесу титрування дози, що підвищує прихильність пацієнтів до лікування, зменшення вартості лікування за рахунок того, що вартість комбінованого засобу є нижчою від вартості компонентів, які лікар виписує окремо, а також виключення можливості використання нераціональних комбінацій.

На вітчизняному ринку існує комбінований гіпотензивний препарат Тонорма (виробник – фармацевтична фірма «Дарниця», Україна). Антигіпертензивний ефект препарату зумовлений механізмом дії його компонентів: ателололу 100 мг (селективний бло-

катор β -адренорецепторів), ніфедипіну 10 мг (блокатор кальцієвих каналів групи дигідропіридину) і хлорталідону 25 мг (діуретик). Атенолол, блокуючи β -адренорецептори, зменшує стимулюючу дію на серцево-судинну систему симпатичного відділу вегетативної нервової системи і циркулюючих у крові катехоламінів, зменшує автоматизм синусового вузла, частоту серцевих скорочень (ЧСС) у спокої та під час фізичного навантаження, скоротливість і збудливість міокарда, уповільнює AV-провідність, знижує потребу міокарда у кисні. Ніфедипін має антигіпертензивну та антиангінальну дію, викликаючи розширення периферичних і коронарних судин, що зумовлює зниження загального периферичного судинного опору (ЗПСО) і постнавантаження на серце, поліпшує кровопостачання міокарда, зменшує його потребу у кисні. Хлорталідон блокує реабсорбцію натрію в проксимальній ділянці дистальних звивистих каналців нирок, частково діючи і на проксимальні каналці. При цьому іони натрію та хлору виводяться з організму в еквівалентній кількості, а невиражений калійуретичний ефект у застосованій дозі, як правило, не потребує корекції вмісту калію в крові.

Загалом тіазидний діуретик та β -АБ є комбінацією двох найбільш вивчених класів антигіпертензивних засобів. Бета-адреноблокатор модулює такі можливі наслідки застосування діуретика, як тахікардія, гіпокаліємія та активація PАС. Діуретик може усунути затримку натрію, зумовлену використанням β -АБ. Є дані, що свідчать про можливість контролю АТ за допомогою цієї комбінації у 75% випадків. До числа відомих раціональних комбінацій також належить АК (дигідропіридиновий) та β -АБ. Численні дані свідчать не лише про теоретичні підстави, але й практичну цінність комбінації високоселективного дигідропіридинового АК та кардіоселективного β -АБ. Ці компоненти добре вивчені в багаточисельних клінічних дослідженнях, зокрема, ефективність цих препаратів продемонстрована у дослідженнях HAPPPY, MAPHY, MERIT HF. Антагоністи кальцію утримують одну з лідерських позицій щодо доказової бази не тільки в своєму класі препаратів, але й загалом серед усіх антигіпертензивних препаратів. У клінічних дослідженнях HOT, V-HeFT, STOP-HYPERTENSION-2 було показано, що АК знижують навантаження на міокард, збільшують серцевий викид у стані спокою і при фізичному навантаженні, підвищують толерантність до фізичного навантаження, значно зменшують гіпертрофію лівого шлуночка, покращують реологічні властивості крові. Для препарату Тонорма також властивий 24-годинний контроль АТ при одноразовому прийомі на добу, ефективність при всіх стадіях АГ незалежно від віку пацієнта.

Можливість впливати на різні ланки патогенезу АГ робить препарат Тонорма ефективним при використанні у пацієнтів з АГ у випадку, коли виникає необхідність застосування комбінованої терапії. Крім того, поєднання антигіпертензивного та антиангінального ефектів складових препарату Тонорма визначає можливість його призначення хворим з гіпертонічною хворобою в комбінації з ІХС. Завдяки тому, що фармакологічний ефект препарату утримується до 24 години, це дозволяє приймати його 1 раз на добу (в деяких випадках кратність може бути збільшена до 2 разів на добу).

З обережністю слід призначати препарат хворим на цукровий діабет, хворобу Рейно, пацієнтам з облітеруючими захворюваннями периферичних артерій, з вираженим порушенням функції нирок.

Препарат Тонорма добре переноситься хворими. Однак його використання потребує контролю ЧСС. Крім того, використання даного препарату є раціональним з фармако-економічного погляду.

Література

1. Yusuf S., Islam S., Chow C.K. et al.; on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE study): A prospective epidemiological survey // *Lancet*. – 2011. – DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
2. Seventh Report Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment High Blood Pressure. US Department Health and Human Service // NIH Publication. – 2003. – №03-5233. – 34 p.
3. 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // *EHL*. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
4. The ALLHAT Officers and Coordinators 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 Anti-hypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.
5. Hansson L., Zanchetti J.A., Carruthers S.G. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.
6. Amar J., Vaur L., Perret M. et al. Hypertension in high-risk patients: beware of the underuse of effective combination therapy (results of the PRACTIC study) // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 79–84.
7. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertension*. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
8. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III) // *Фарматека*. – 2009. – №12. – С. 98–10.
9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1033–1041.
10. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. The HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1887–1898.
11. Vegazo Garcia O., Llisterra Caro J.L., Jimenez Jimenez F.J. et al. Effectiveness of combined therapy at set doses in a cohort of hypertensive patients not controlled by single therapy // *Aten. Primaria*. – 2003. – Vol. 28; 31(3). – P. 163–169.

Передплати і ти через каталог видань України на 2013 рік
журнали видавництва «Медікс»

100%
гарантія
передплати
та
економія
вашого часу

Шукайте в Каталогі видань України:
30-й тематичний покажчик –
Охорона здоров'я. Медицина



Зазначте в купоні ваші дані для передплати



Мистецтво лікування **08651**
Ліки України **40543**
Медікс. Антіейджинг **99797**

www.health-medix.com

Державний комітет зв'язку та інформації України ф. СП-1

ДОСТАВНА КАРТКА-ДУРУЧЕННЯ

ПВ	місце	літер.	На газету	
----	-------	--------	-----------	--

журнал

найменування видання

Вар- тість	передплата	_____ грн. _____ коп.	Кількість комплектів
	переадресу- вання		

На 20__ рік по місяцях

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

поштовий індекс _____

код вулиці _____

буд.	корп.	кв.
------	-------	-----

місто _____
село _____
область _____
район _____
вулиця _____

_____ прізвище, ініціали

Виріжте купон і зверніться у відділення «Укрпошти»

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 1/2013

Фах: терапія

Модератор: кафедра терапії і геріатрії НМАПО імені П.Л. Шупика

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), надаю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Надсилати лише оригінали тестів

Правила відповідей на тести:

Позначаєте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.