

УДК: 616.12 – 008.331.1 - 085

Л.В. ЖУРАВЛЬОВА, д. мед. н., професор; М.В. ФІЛОНЕНКО, к. мед. н.

/Харківський національний медичний університет/

Роль та місце фіксованих комбінацій препаратів у сучасному лікуванні артеріальної гіпертензії

Резюме

Роль и место фиксированных комбинаций препаратов в современном лечении артериальной гипертензии

Л.В. Журавлева, М.В. Филоненко

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

Ключевые слова: артериальная гипертензия, целевые уровни артериального давления, сердечно-сосудистый риск, комбинированная терапия, фиксированные комбинации

Summary

The Role and Place of Fixed-dose Combinations of Drugs in the Modern Treatment of Arterial Hypertension

L.V. Zhuravlyova, M.V. Filonenko

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

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

Як відомо, з 1999 року в Україні діє Національна програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (АГ), метою якої є зниження захворюваності населення на АГ, ішемічну хворобу серця (ІХС), судинні ураження мозку, смертності від ускладнень АГ, підвищення тривалості і якості життя хворих з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) [6]. Артеріальна гіпертензія – одне з найпоширеніших хронічних захворювань людини. За даними офіційної статистики МОЗ на 1 січня 2011 року в Україні зареєстровано 12 122 512 хворих на АГ, що становить 32,2% дорослого населення країни. Спостерігається стійкий ріст поширеності АГ – більше ніж удвічі порівняно з 1998 роком та на 170% – порівняно з 2000 роком. Зростання поширеності АГ, з одного боку, є свідченням ефективної роботи закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу з виявлення АГ. З іншого боку, це вказує на невпинний процес поширення захворювання серед населення України [2]. Наведені дані є співставними з даними європейських країн, де гіпертензивні хворі становлять 30–45% загальної чисельності населення з тенденцією до різкого збіль-

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

Таким чином, проблема ефективного контролю АГ серед населення України потребує подальшої активізації зусиль медичних працівників закладів охорони здоров'я, які надають первинну

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 (систолический 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.**

медичну допомогу, спрямованих на виявлення хворих з підвищеним АТ, створення у них мотивації до тривалого, а не епізодичного медикаментозного лікування, досягнення цільових рівнів АТ і корекції супутніх факторів ризику.

Головною метою лікування АГ є зниження смертності від ССЗ. У плацебо-контрольованих дослідженнях доведено, що зниження АТ редукує частоту фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій, причому переваги показані для ініціації терапії препаратами першої лінії: діуретиками (тіазидові, хлорталідон, індапамід), блокаторами β -адренорецепторів, антагоністами кальцію, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА II). Порівняльні дослідження різних антигіпертензивних засобів (або їх комбінацій) не довели, що за умови однакового зниження АТ є відмінності в редукції кардіоваскулярного ризику. Таким чином, як дослідження, так і їх мета-аналіз підтверджують визначальне значення власне зниження АТ для зменшення випадків всіх кардіоваскулярних подій – інсульту, інфаркту міокарда та серцевої недостатності, незалежно від антигіпертензивних засобів, що застосовувалися [29].

Специфічні, незалежні від зниження АТ ефекти антигіпертензивних засобів більш значимі для подій, що виникають на ранніх етапах кардіоваскулярного континууму: наприклад, запобігання субклінічним ураженням органів, профілактика станів, що зумовлюють високий кардіоваскулярний ризик, – цукрового діабету, ниркової недостатності, фібриляції передсердь [17].

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

Серед основних принципів лікування АГ на сучасному етапі варто виділити такі [8].

1. Лікування – як немедикаментозне, так і медикаментозне – має бути розпочате якомога раніше і проводитися постійно, зазвичай – все життя. Поняття «курсове лікування» для антигіпертензивної терапії неприйнятне.
2. Немедикаментозне лікування (модифікація способу життя), що включає дієтичні рекомендації, заборону тютюнопаління, обмеження вживання солі, корекцію маси тіла, фізичні вправи тощо, має проводитися всім особам з підвищеним АТ.
3. Схема лікування повинна бути максимально простою, за принципом «одна таблетка на добу». Відповідно, перевагу слід надавати:
 - а) антигіпертензивним препаратам тривалої дії, в тому числі ретардним формам, оскільки це попереджує значні коливання АТ протягом доби, а також зменшує кількість призначених таблеток;
 - б) фіксованим комбінаціям, які значно спрощують режим прийому медикаментів. Дотримання простої схеми лікування збільшує кількість хворих, що реально лікуються, відповідно зменшує кількість тих, які припиняють лікування.

4. Хворі похилого віку з ізольованою систолічною гіпертензією підлягають лікуванню так само, як і з систоло-діастолічною.
5. У хворих із вторинною АГ першочерговим завданням є лікування її причини, а також власне контроль АТ.

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

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

Загалом, перевагою ініціювання лікування з комбінованої терапії є більш швидка відповідь у переважній кількості пацієнтів (що є особливо корисним у пацієнтів високого ризику), значна ймовірність досягнення цільового АТ у пацієнтів з високими значеннями АТ і більша прихильність пацієнта до лікування. Справді, нещодавно проведене опитування показало, що при комбінованій терапії серед пацієнтів спостерігався нижчий відсоток відмови від лікування, ніж у пацієнтів, які отримували монотерапію [19]. Ще однією перевагою є наявність фізіологічного та фармакологічного синергізму між різними класами препаратів, що не тільки пояснює більш значне зниження АТ, але й виникнення меншої кількості побічних ефектів, а отже – забезпечує вищу ефективність комбінованої терапії, ніж застосування одного препарату. Недоліком початку лікування з комбінації препаратів є те, що один із препаратів може виявитися неефективним, а також складність в ідентифікації небажаних явищ [4].

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

Рекомендовані комбінації антигіпертензивних препаратів [8]:

- діуретик + інгібітор АПФ;
- діуретик + БРА II;
- блокатор β -адренорецепторів + дигідропіридиновий антагоніст кальцію (АК);
- інгібітор АПФ + АК;
- БРА II + АК.

Застосування фіксованих комбінацій лікарських засобів полегшує режим їх прийому і покращує комплаєнс. Одним із недоліків застосування фіксованих комбінацій є неможливість збільшення дози одного препарату незалежно від другого, проте наявність на даний час різних комбінацій препаратів з фіксованими дозами значно підвищує ефективність реалізації цього підходу [27].

Найбільш широко уживаними комбінаціями на даний час є діуретик + інгібітор АПФ та діуретик + БРА II. Їх можна застосовувати для лікування як м'якої, так і тяжкої АГ. Окрім посилення гіпотензивного ефекту за рахунок сумачії дії, ці комбінації дозволяють

зменшити побічні ефекти препаратів, що входять до їх складу, та блокувати так звані контррегуляторні механізми (наприклад, активацію ренін-ангіотензинової системи під впливом діуретика) [17].

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

Перевагу призначенню комбінації інгібіторів АПФ/БРА II + діуретик слід надавати у пацієнтів з супутньою серцевою недостатністю, цукровим діабетом, гіпертрофією лівого шлуночка, ІХС, в тому числа перенесенням інфарктом міокарда, атеросклерозом сонних артерій, наявністю мікроальбумінурії, хронічної хвороби нирок (гіпертензивна або діабетична нефропатія) [8].

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

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

Дослідження PROGRESS [31] продемонструвало високу ефективність комбінації інгібітор АПФ + діуретик для первинної та вторинної профілактики інсульту – 28% ($p < 0,001$), ADVANCE [13] – для попередження мікро- та макросудинних подій у хворих на цукровий діабет – 9% ($p = 0,04$), HYVET [15] – для попередження кардіо-васкулярних подій у осіб похилого віку з гіпертонічною хворобою – 34% ($p < 0,001$). Позитивний вплив комбінацій БРА II + діуретик щодо зниження частоти інсульту було переконливо доведено у дослідженнях LIFE та SCOPE.

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

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

Останнім часом у світі значна увага приділяється також комбінації інгібіторів АПФ або БРА II не лише з діуретиками, а й з антагоністами кальцію. Ідея таких комбінацій з'явилася відносно нещодавно, але вже зараз зрозуміло, що вона є досить ефективною завдяки відчутному зниженню АТ і метаболічній безпеці терапії [12]. Найбільш поширеними є фіксовані комбінації інгібітора АПФ з дигідропіридинами III покоління, зокрема амлодипіном. Як відомо, і інгібітори АПФ, і амлодипін мають потужну вазодилатуючу дію, проте механізми, завдяки яким вона реалізується, кардинально відрізняються. Цим зумовлюються потенціювання гіпотензивного впливу та висока ефективність у широкого кола пацієнтів як з високореніною, так і з низькореніною формами АГ. Поєднане застосування дигідропіридину та інгібітора АПФ дозволяє врівноважити окремі контррегуляторні механізми, зокрема негативний

баланс натрію, що викликається амлодипіном, посилює гіпотензивний ефект інгібітора АПФ. Останній, в свою чергу, пригнічує симпатоадреналову систему, яка хоч і незначною мірою, але все ж зазнає активації при застосуванні амлодипіну [7].

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

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

В експериментальних дослідженнях було доведено сприятливий вплив амлодипіну на покращення ендотеліязалежної вазодилатації за рахунок збільшення рівня NO. Основним механізмом зростання вмісту NO на фоні застосування амлодипіну є підвищення його синтезу клітинами ендотелію. У поєднанні з пригніченням інгібітором АПФ тканинної ланки ренін-ангіотензинової системи в ендотелії реалізується цілком потужний механізм регулювання його функції. Доведено, що комбінація малих доз амлодипіну та інгібітора АПФ за впливом на ендотеліальну функцію еквівалентна монотерапії великими дозами цих препаратів [5].

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

Практичні переваги та клінічну ефективність таких комбінацій було продемонстровано в дослідженні ACCOMPLISH [24], в якому порівнювався вплив фіксованої комбінації інгібітора АПФ з гідрохлорітазидом та комбінації інгібітора АПФ з амлодипіном. У дослідженні було використано інгібітор АПФ бендазеприл. За результатами цього дослідження (до нього було включено 11 506 пацієнтів з АГ та високим серцево-судинним ризиком) було виявлено, що при застосуванні комбінації інгібітора АПФ з амлодипіном вдалося досягти 21% ($p < 0,001$) зниження ризику таких тяжких серцево-судинних подій, як інфаркт міокарда, інсульт і смерть внаслідок ССЗ. При цьому рівень АТ в обох групах достовірно не відрізнявся. Очевидно, що зниження ризику не може бути пояснене лише різницею в рівні АТ. Імовірно, що результати дослідження можуть бути зумовлені більш ефективним зниженням центрального тиску в аорті під впливом комбінації інгібітора АПФ і антагоніста кальцію [16, 30, 33].

Серед препаратів першої лінії актуальними та широкоживаними є також блокатори β -адренорецепторів та їх фіксовані комбінації:

- з дигідропіридинними АК;
- з діуретиками;
- окремо слід виділити комбінацію трьох препаратів: блокатор β -адренорецепторів + дигідропіридин + діуретик.

Блокатори β -адренорецепторів найбільш ефективні для лікування АГ у таких випадках: супутня ІХС (стенокардія та інфаркт

міокарда); серцева недостатність; супутня передсердна та шлуночкова екстрасистоля та тахікардія; гіпертиреоз; мігрень; ознаки гіперсимпатикотонії.

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

Великий мета-аналіз, проведений Law та співавторами, показав, що ініціація терапії АГ з блокаторів β -адренорецепторів є так само ефективною щодо попередження коронарних подій, як і інші основні класи антигіпертензивних препаратів, а також є високо-ефективною щодо запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з нещодавно перенесеним інфарктом міокарда та серцевою недостатністю [25]. Проте блокатори β -адренорецепторів є дещо менш ефективними, ніж АК та БРА II, у попередженні інсульту, а також щодо відстрочення/регресії ознак ураження органів-мішеней: гіпертрофії лівого шлуночка, товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій, жорсткості аорти та ремоделювання мілких артерій [29].

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

Серед інших побічних ефектів блокаторів β -адренорецепторів варто зазначити бронхоконстрикторну дію, погіршення провідності міокарда та периферичного кровообігу, негативний вплив на метаболізм ліпідів.

Блокатори β -адренорецепторів, що мають вазодилатуючі властивості (карведіол, небіволол), не виявляють несприятливих метаболічних ефектів.

При розгляді фіксованих комбінацій за участі блокаторів β -адренорецепторів доцільно звернути увагу на антигіпертензивний препарат вітчизняного виробництва Тонорма, до складу якого входить атенолол – 0,1 г, хлорталідон – 0,025 г, ніфедипін – 0,01 г. Популярність комбінації діуретика, АК дигідропіридинового ряду та блокатора β -адренорецепторів визначається її ефективністю та низькою вартістю.

Дана комбінація характеризується потенціюванням антигіпертензивного впливу окремих компонентів та взаємним нівелюванням негативних впливів. Зокрема, блокатор β -адренорецепторів модулює можливі наслідки застосування діуретика: тахікардію, гіпокаліємію і активацію ренін-ангіотензинової системи. Діуретик здатний усунути затримку натрію нирками, зумовлену блокатором β -адренорецепторів. З іншого боку, блокатор β -адренорецепторів блокує побічні ефекти дигідропіридинів короткої дії, зокрема, активацію симпатoadrenalової системи та зумовлену цим тахікардію [4, 10].

Завдяки комбінації трьох складових препарат зумовлює ефективне зниження АТ та досягнення його цільових рівнів. Це є особливо важливим для пацієнтів з високими значеннями АТ; для хворих з більш помірною АГ, але з наявністю множинних факторів,

що зумовлюють високий та дуже високий кардіоваскулярний ризик; для пацієнтів з більш низькими цільовими значеннями АТ (<130/80 мм рт.ст.) та як альтернатива неефективній комбінованій терапії іншими препаратами [11].

Цільовою групою для призначення препарату Тонорма є, в першу чергу, пацієнти з АГ та ІХС. Це передбачає не тільки адекватне зниження АТ, але й корекцію інших модифікованих факторів ризику, зокрема порушень ліпідного та вуглеводного обміну. З огляду на необхідність тривалого (все життя) лікування АГ та особливості метаболічних ефектів у подальшому можлива заміна окремих компонентів препарату Тонорма у деяких пацієнтів на лікарські засоби з більш сприятливим профілем безпеки, однак така медикаментозна корекція доцільна лише після досягнення цільових рівнів АТ. У цієї категорії хворих високого ризику користь від більш швидкого та ефективного гіпотензивного впливу препарату Тонорма переважає несприятливі віддалені метаболічні ризики або менш виражені віддалені органопротективні ефекти.

Протипоказання до призначення препарату Тонорма визначаються протипоказаннями до прийому його компонентів: для призначення атенололу вони включають виражену брадикардію (частота серцевих скорочень [ЧСС] <50 ударів за хвилину), атріоventрикулярну блокаду високого ступеня, синдром слабкості синусового вузла, серцеву недостатність у стадії декомпенсації, бронхіальну астму, захворювання, що супроводжуються бронхоспастичним синдромом, виражені захворювання периферичних судин. Ніфедипін короткої дії протипоказаний пацієнтам з нестабільним перебігом стенокардії, гострим інфарктом міокарда, тяжкою серцевою недостатністю. Серед основних протипоказань до прийому хлорталідону – тяжка ниркова та печінкова недостатність, електролітні порушення крові.

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

Варто нагадати, що однією з можливостей ефективного застосування препарату Тонорма є допомога при неускладненому гіпертонічному кризі (ГК). Як відомо, такий ГК не потребує негайного втручання, АТ має бути знижений протягом кількох годин за допомогою прийому пероральних лікарських засобів. У більшості випадків причиною розвитку неускладненого ГК є неадекватна базисна терапія АГ та/або недостатня прихильність пацієнта до лікування [26].

Ефективність препарату Тонорма у такій ситуації визначається фармакодинамічними властивостями компонентів цього препарату. Дія ніфедипіну розвивається швидко – протягом 15–30 хвилин і триває 6–8 годин. Атенолол вступає в дію через 30–60 хвилин, хлорталідон – через 2–4 години, тривалість дії обох препаратів –

до 24 годин, що запобігає повторному зростанню АТ. Завдяки цим властивостям препарат дозволяє досягти швидкого зниження АТ і утримати його протягом доби.

Таким чином, комбінована гіпотензивна терапія на сучасному етапі є провідним методом лікування АГ, застосовується у більшості пацієнтів з АГ, причому часто вона має бути першим кроком лікування. Очевидно, що майбутнє гіпотензивної терапії – за фіксованими комбінаціями двох і більше препаратів в одній таблетці, що дозволить більш ефективно досягати цільових рівнів АТ як за рахунок потенціювання гіпотензивної дії, так і завдяки збільшенню прихильності хворих до лікування.

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

Список використаної літератури

1. Верткин А.Л. Аддитивность эффектов антагонистов кальция и ингибиторов АПФ в терапии пациентов с осложненным течением артериальной гипертензии // РМЖ. – 2011. – №7. – С. 17–20.
2. Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – Т. 2, №2. – С. 12–15.
3. Горбась І.М., Смирнова О.О., Кваша І.П., Дорогой А.П. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – Т. 6, №14. – С. 23–25.
4. Дзяк Г.В. Комбінована терапія артеріальної гіпертензії // Внутренняя медицина. – 2008. – Т. 3, №9. – С. 6–8.
5. Казак Л.І., Чекман І.С., Реплянчук Н.Д. Антагоністи кальцію у фармакотерапії артеріальної гіпертензії // Рац. фармакотерапія. – 2011. – №2. – С. 56–58.
6. Корнацький В.М. Проблеми здоров'я та подовження тривалості життя населення України // Укр. мед. часопис. – 2008. – №5. – С. 83–87.
7. Пленова О.М. Сучасні підходи до лікування артеріальної гіпертензії – від комбінації окремих препаратів до фіксованих комбінацій // Внутренняя медицина. – 2007. – Т. 2, №2. – С. 15–17.
8. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 80 с.
9. Рудик Ю.С. Основа терапії пацієнтів з артеріальною гіпертензією – досягнення цільового рівня АТ // Ваше здоров'я. – 2011. – №15. – С. 5–6.
10. Сидорова Л.Л. Комбинируванна антигіпертензивна терапія // Therapia (Укр. мед. вісн.). – 2007. – №9. – С. 47.
11. Скибчик В.А., Бабляк С.Д. Досвід застосування різних схем комбінованої терапії хворих з артеріальною гіпертензією високого і дуже високого ризику // Укр. мед. часопис. – 2010. – №6 (80). – С. 94–96.
12. Ягєнський А.В. Фіксовані комбінації препаратів у лікуванні артеріальної гіпертензії: сучасність і перспективи // Ліки України. – 2012. – Т. 2, №3–4. – С. 50–53.
13. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.
14. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.
15. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // N. Eng. J. of Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1887–1898.
16. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P. et al. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – P. 1314–1322.
17. Brown M.J., Cruickshank J.K., Dominiczak A.F. et al. Executive Committee, British Hypertension Society. Better blood pressure control: how to combine drugs // J. of Human Hypertension. – 2003. – Vol. 17. – P. 81–86.
18. Coope J., Warrender T.S. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care // Br. Med. J. – 1986. – Vol. 293. – P. 1145–1151.
19. Corrao G., Parodi A., Zambon A. et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice // J. of Hypertension. – 2010. – Vol. 28. – P. 1584–1590.
20. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 1281–1285.
21. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 1751–1756.
22. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 359–365.
23. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 611–616.
24. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // N. Eng. J. of Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 2417–2428.
25. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // Br. Med. J. – 2009. – Vol. 338. – P. 1665–1678.
26. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. of Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
27. Mancia G., Fagard K., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – doi:10.1093/eurheartj/ehf151.
28. Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. et al. New-onset diabetes and antihypertensive drugs // J. of Hypertension. – 2006. – Vol. 24. – P. 3–10.
29. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. of Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
30. Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M.F. et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 716–723.
31. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1033–1041.
32. SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // JAMA. – 1991. – Vol. 265. – P. 3255–3264.
33. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1213–1225.