

## ЕФЕКТИ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ З ПОЗИЦІЙ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Проф. Т. М. АМБРОСОВА, проф. Т. В. АЩЕУЛОВА, доц. В. І. СМІРНОВА

*Харківський національний медичний університет, Україна*

**Наведено основні дані щодо реалізації пілотного проекту з артеріальної гіпертензії в Україні. Зазначено необхідність враховування інформації про фармакокінетику та фармакодинаміку, антигіпертензивні, антиангіальні й органопротективні ефекти амлодипіну при призначенні препарату. Подано узагальнюючі результати використання амлодипіну в конкретних клінічних ситуаціях.**

*Ключові слова: антигіпертензивна терапія, амлодипін, ефективність, безпека, ефекти.*

Однією з найважливіших медико-соціальних проблем в Україні є зростаюча поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ), які займають перше місце в структурі захворюваності, зумовлюють 2/3 усіх летальних випадків та 1/3 причин інвалідності. Смертність від хвороб системи кровообігу в Україні у 2–4 рази вища, ніж у розвинутих країнах світу. За даними 2013 р., у нашій країні померло 490 519 осіб, з яких 325 524 — від ССЗ. Спостерігається негативний демографічний приріст: за результатами 2013 р. населення України скоротилося на 117 732 [1]. За статистичними даними найпоширенішим ССЗ в Україні є артеріальна гіпертензія (АГ): 46% у популяції (у місті цей показник 29,6%, у сільській місцевості — 36,3%). При цьому про наявність АГ інформовані 80,8% мешканців міста та 67,8% мешканців села, а лікуються відповідно 48,4 і 38,3%. Проте адекватно та ефективно контролюють рівень артеріального тиску (АТ) лише 18,7% у місті та 8,1% — на селі [1].

У 2012 р. стартував пілотний проект з АГ «Про реалізацію пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб із гіпертонічною хворобою» [2].

За результатами впровадження пілотного проекту сьогодні 74% хворих на АГ звертаються по медичну допомогу, 44% — проводять лікування понад 3 міс. Установлено зменшення інсультів на 6%, показник викликів швидкої медичної допомоги з приводу гіпертонічних кризів знизився на 16%. Експерти регуляторних державних органів вважають це позитивними моментами реалізації пілотного проекту з АГ в Україні [1].

Із наведених статистичних даних найбільше занепокоєння викликає дуже низький показник адекватного регулювання АТ, що пов'язано з призначенням не відповідних клінічній ситуації антигіпертензивних препаратів (АГП).

Діагностична і терапевтична стратегія щодо хворих з АГ — основа для стратифікації чинників, які впливають на її перебіг і прогноз. Ці фактори об'єднані у три основні блоки. При стратифікації пацієнта з АГ лікар повинен виявити фактори ри-

зику, при об'єктивному і додатковому обстеженні — зміни, які відображають безсимптомне ураження органів-мішеней, а також установити вже наявні асоційовані захворювання, що негативно впливають на перебіг АГ. Надалі вибирається тактика лікування, яка розпочинається з немедикаментозного блоку або корекції факторів ризику. Разом із тим пацієнти із середнім та низьким ризиком мають перебувати під моніторингом. Хворим із високим і дуже високим ризиком показано призначення медикаментозної терапії з урахуванням супровідної патології та стану органів-мішеней.

Для лікування хворих на АГ рекомендуються п'ять класів антигіпертензивних лікарських засобів із доведеним впливом на ступінь серцево-судинного ризику, які не мають істотних відмінностей за вираженістю антигіпертензивного ефекту, — це інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), бета-адреноблокатори (БАБ), антагоністи кальцію (АК) і тiazидні діуретики. Кожен клас має свої особливості застосування, переваги та обмеження, пов'язані з можливістю розвитку небажаних побічних явищ.

Хоча час від часу з'являються роботи, в яких стверджується перевага одного класу препаратів над іншим за рядом кінцевих точок, найбільші з існуючих мета-аналізів показують відсутність клінічно значущих відмінностей між різними класами АГП. Головним правилом при виборі АГП є зниження АТ, що стає єдиним фактором, який визначає ефективність використання лікарського засобу.

В основі антигіпертензивної дії АК лежить механізм неконкурентної блокади повільних кальцієвих каналів у кардіоміоцитах і гладком'язових клітинах судинної стінки, в результаті чого відбувається стійке зниження тонуусу великих артерій і артеріол, зменшення загального периферичного судинного опору, системного систолічного і діастолічного АТ [3].

Одне з перших місць за частотою призначення серед препаратів, які застосовуються при лікуванні АГ, належить амлодипіну, що пов'язано

з його високою антигіпертензивною ефективністю, метаболічною нейтральністю, доброю переносимістю. До переваг амлодипіну відносять такі фармакокінетичні властивості, як високу концентрацію в ліпідних мембранах, повільний початок, тривалість дії, блокаду кальцієвих каналів у 80 разів більш виражену в гладком'язових клітинах судин порівняно зі скорочувальним міокардом. Цей препарат має велику селективність щодо коронарних і мозкових судин, практично позбавлений негативного інотропного ефекту і впливу на функцію синусового вузла та АВ-провідності. Ініційована амлодипіном виражена вазодилатація знижує потребу міокарда в кисні, покращує його діастолічну функцію. Рефлекторна тахікардія, що виникає внаслідок зменшення загального периферичного судинного опору і зниження АТ, не є характерною для амлодипіну завдяки поступовому початку дії і тривалому періоду його напіввиведення (35–52 год порівняно з 3–6 год в інших дигідропіридинів, незначні коливання концентрації препарату протягом доби, час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові — від 6 до 12 год, близько 90% перетворюється в неактивні метаболіти в печінці, при цьому 10% незміненої речовини та 60% метаболітів виводяться із сечею). Застосування амлодипіну не супроводжується підвищеним виробленням реніну та альдостерону.

У клінічній роботі важливо пам'ятати про особливості фармакологічних властивостей амлодипіну і дотримуватися у зв'язку із цим певної тактики при підборі дози. Для препарату характерна повільна антигіпертензивна дія через кілька днів після початку терапії, максимальний ефект повною мірою досягається лише через 4–8 тиж. Слід пам'ятати, що початкову дозу амлодипіну (5 мг 1 раз на добу) не можна подвоювати раніше, ніж через 2–4 тиж терапії.

Майже 9,3% пацієнтів припиняють терапію амлодипіном через несприятливі ефекти, найчастіше периферичні набряки. Нагадаємо, що у дигідропіридинових антагоністів кальцію (у тому числі амлодипіну) немає абсолютних протипоказань, а до відносних належать тахіаритмія і серцева недостатність.

Наприкінці 1990-х рр. за результатами метааналізів було встановлено, що антагоністи кальцію (як дигідропіридинові, так і недигідропіридинові пролонгованої дії) негативно впливають на основні серцево-судинні події. У дослідженні ALLHAT [4], що проводилося 6 років і завершилося у 2000 р., вивчався вплив амлодипіну, хлорталідону, лізиноприлу у хворих із м'якою та помірною АГ у поєднанні з множинними чинниками кардіоваскулярного ризику (перенесений не менше ніж за півроку інфаркт міокарда чи інсульт, гіпертрофія лівого шлуночка за даними електрокардіографії або ехокардіографії, цукровий діабет 2-го типу, куріння, низькі рівні ліпопротеїдів високої щільності, а також наявність інших задокументованих серцево-судинних захворювань атеросклеротичної

природи). Головний висновок ALLHAT: у пацієнтів з АГ, які отримували амлодипін або хлорталідон, незалежно від статі, віку, раси, наявності цукрового діабету не було виявлено будь-яких відмінностей у частоті розвитку первинних результатів (випадки фатальної ішемічної хвороби серця (ІХС) та нефатального інфаркту міокарда) і кожного з вторинних результатів (загальна смертність, фатальні і нефатальні інсульти, ІХС у цілому і серцево-судинні ускладнення у цілому). Разом із тим було зафіксовано, що серед хворих, які приймали амлодипін, частота розвитку клінічних проявів серцевої недостатності виявилася на 38% вищою, ніж у пацієнтів, яким призначався хлорталідон.

У дослідженні VALUE [5] порівнювали ефективність вальсартану та амлодипіну (15 245 хворих на АГ з високим кардіоваскулярним ризиком). Зафіксовано відсутність відмінностей між вальсартаном і амлодипіном щодо серцево-судинної захворюваності, смертності, подій. У групі амлодипіну достовірно нижчим був показник випадків інфаркту міокарда (4,1 проти 4,8%).

До теперішнього часу накопичено дуже велику доказову базу (ALLHAT [4], ASCOT-BPLA, CAMELOT, VALUE [5], ACCOMPLISH [6], COACH [7], ACCELERATE [8], OSCAR [9]), яка свідчить про високу ефективність та безпеку амлодипіну при різних ССЗ як порівняно з плацебо, так і з іншими антигіпертензивними або антиангінальними препаратами.

У дослідженні ASCOT-BPLA [10] (19 257 хворих на АГ із різними факторами ризику) порівнювали ефективність комбінації амлодипіну/периндоприлу та ателололу/бендрофлуметіазиду. Первинна кінцева точка (випадки нефатального інфаркту міокарда, включаючи безбольові випадки, і фатальної ІХС) при лікуванні комбінацією амлодипін/периндоприл досягалася на 10% рідше, ніж при застосуванні комбінації ателолол/тіазидний діуретик. У групі хворих, які отримували терапію, що ґрунтується на використанні амлодипіну, показник загальної смертності був на 11% нижчим ( $p = 0,0247$ ), смертність від серцево-судинних причин — на 24% нижчою ( $p = 0,0010$ ) і частота інсультів — на 23% нижчою ( $p = 0,0003$ ), ніж у хворих, які приймали ателолол. Теоретичним обґрунтуванням більш високої протективної ефективності амлодипіну в дослідженні ASCOT-BPLA вважається його синергізм з аторвастатином, ефективність якого порівняно з плацебо оцінювалася одночасно з порівнянням амлодипіну й ателололу.

Наявність синергізму в кардіопротективних ефектах амлодипіну та аторвастатину підтверджується результатами дослідження CAMELOT у пацієнтів з ІХС і нормальним рівнем артеріального тиску [11].

Згідно з результатами клінічних досліджень дигідропіридинові АК тривалої дії є високоєфективними препаратами для запобігання інсульту. Так, італійські вчені виконали мета-аналіз, що включив 13 великих досліджень і 103 793 хворих

на АГ. Установлено, що ризик інсульту в групі АК, а саме — похідних дигідропіридину, був достовірно нижчим, ніж при прийомі інших препаратів, незалежно від ступеня зниження АТ [12].

Дослідження PREVENT продемонструвало позитивний вплив амлодипіну на прогресування атеросклерозу сонних артерій за даними ультразвукового дослідження. Виявилось, що амлодипін достовірно знижує прогресування атеросклерозу ( $p < 0,001$ ) у хворих із вихідним атеросклеротичним ураженням сонних артерій більше 70%. Можливо, антиатерогенна дія амлодипіну пов'язана з його антиоксидантними і антипроліферативними властивостями, зі зниженням депонування ефірів холестерину в судинній стінці [13]. Визначено зниження ризику основних серцево-судинних ускладнень (фатальні та нефатальні інфаркти, інсульти) на 31% при застосуванні амлодипіну.

У рекомендаціях Європейського товариства з гіпертензії (2013) [14] стосовно АК як класу АГП (зокрема, заснованих на даних клінічних досліджень ефектів амлодипіну) зазначено, що ці

препарати можуть бути дещо ефективнішими для профілактики інсульту; вони продемонстрували вищу ефективність, ніж БАБ, щодо уповільнення прогресування атеросклерозу сонних артерій і зменшення гіпертрофії лівого шлуночка. Чи є АК менш ефективними препаратами, ніж діуретики, БАБ та ІАПФ у контексті профілактики розвитку серцевої недостатності? Це питання залишається дискусійним та потребує проведення подальших клінічних досліджень.

Таким чином, у теперішній час АК дигідропіридинового ряду завдяки своїй метаболічній нейтральності, антиішемічній та органопротективним (вазо- та кардіопротекція) властивостям розглядаються як один із найефективніших класів антигіпертензивних засобів у профілактиці інсультів при АГ. Їх рекомендовано як АГП першої лінії вибору при таких клінічних ситуаціях, як гіпертрофія лівого шлуночка, безсимптомний атеросклероз, стенокардія, периферичне ураження артерій, ізольована АГ похилого та старечого віку, метаболічний синдром [14].

#### Список літератури

1. Стан впровадження в лікарську практику мед-протоколу з лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою та нагляду за безпекою та ефективністю антигіпертензивних препаратів // Укр. мед. час.— 2014.— № 2.— С. 40–44.
2. Постанова Кабінету Міністрів України від 25 квітня 2012 р. № 340 «Про реалізацію пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб із гіпертонічною хворобою» [Електронний ресурс].— Режим доступу: [www.rada.gov.ua/340-2014-n](http://www.rada.gov.ua/340-2014-n).
3. *Schiffrin B.* Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients / B. Schiffrin, Q. Pu, J. B. Park // *Am. J. Hypertens.*— 2002.— Vol. 15 (2).— P. 105–110.
4. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA.*— 2000.— Vol. 283.— P. 1967–1975.
5. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial / S. Julius, S. E. Kjeldsen, M. Weber [et al.] // *Lancet.*— 2004.— Vol. 363.— P. 2022–2031.
6. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a Randomized controlled trial / G. L. Bakris, P. A. Sarafidis, M. R. Weir [et al.] // *Lancet.*— 2010.— Vol. 375.— P. 1173–1181.
7. Long-term efficacy of a combination of amlodipine and olmesartan medoxomil +/- hydrochlorothiazide in patients with hypertension stratified by age, race and diabetes status: a substudy of the COACH trial / S. Oparil, S. G. Chrysant, M. Melino [et al.] // *J. Hum. Hypertens.*— 2010.— Vol. 24 (12).— P. 831–838.
8. AIskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial / M. J. Brown, G. T. McInnes, C. Papst [et al.] // *Lancet.*— 2011.— Vol. 377.— P. 312–320.
9. Rationale, design and patient baseline characteristics of Olmesartan and calcium antagonists randomized (OSCAR) study: a study comparing the incidence of cardiovascular events between high-dose angiotensin II receptor blocker (ARB) monotherapy and combination therapy of ARB with calcium channel blocker in Japanese elderly high-risk hypertensive patients / H. Ogawa, S. Kim-Mitsuyama, T. T. Jinnouchi [et al.] // *Hypertens. Res.*— 2009.— Vol. 32 (7).— P. 575–580.
10. Prevention of cardiovascular events with an Anti-hypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendrofluazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT – BPLA): a multicentre randomized controlled trial / B. Dahlöf, P. S. Sever, N. R. Poulter [et al.] // *Lancet.*— 2005.— Vol. 366.— P. 895–906.
11. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomised controlled trial / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Libby [et al.] // *JAMA.*— 2004.— Vol. 292 (18).— P. 2217–2225.
12. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension — a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects / F. Angeli, P. Verdecchia, G. P. Reboldi [et al.] // *Am. J. Hypertens.*— 2004.— Vol. 17 (9).— P. 817–822.
13. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis

and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators / B. Pitt, R. P. Byington, C. D. Furberg [et al.] // Circulation.— 2000.— Vol. 102 (13).— P. 1503–1510.

14. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the manage-

ment of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertens.— 2013.— Vol. 31 (7).— P. 1281–1357.

### ЭФФЕКТЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Т. М. АМБРОСОВА, Т. В. АЩЕУЛОВА, В. И. СМИРНОВА

**Приведены основные данные о реализации пилотного проекта по артериальной гипертензии в Украине. Отмечается необходимость учета информации о фармакокинетике и фармакодинамике, антигипертензивных, антиангиальных и органопротекторных эффектах амлодипина при назначении препарата. Представлены обобщающие результаты использования амлодипина в конкретных клинических ситуациях.**

*Ключевые слова: антигипертензивная терапия, амлодипин, эффективность, безопасность, эффекты.*

### ANTIHYPERTENSIVE THERAPY EFFECTS FROM THE PERSPECTIVE OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

T. M. AMBROSOVA, T. V. ASHCHEULOVA, V. I. SMYRNOVA

**The main data about Pilot Project on Arterial Hypertension realization in Ukraine are represented. The necessity to consider the information concerning pharmacokinetics and pharmacodynamics, antihypertensive, antianginal and organ-protective effects of amlodipine when prescribing the medicine is emphasized. Common results about amlodipine apply in definite clinical cases are presented.**

*Key words: antihypertensive therapy, amlodipine, efficacy, safety, effects.*

Надійшла 14.01.2015