

Терапевтична ефективність антигіпертензивних препаратів у монотерапії та в комбінації

Систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) найважливішим фактором ризику кардіоваскулярних ускладнень і головною терапевтичною мішенню є підвищений артеріальний тиск (АТ). Як зазначено в настановах з ведення АГ Європейського товариства кардіології та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018), зниження систолічного АТ (САТ) на 10 мм рт. ст. або діастолічного АТ (ДАТ) на 5 мм рт. ст. асоціюється зі значним зменшенням імовірності всіх великих кардіоваскулярних подій на 20%, інсульту на 35%, коронарних подій на 20%, серцевої недостатності на 40% і загальної смертності на 10-15%. Для зниження АТ настанови рекомендують класи антигіпертензивних препаратів (АГП), без деталізації за окремими засобами. Проте не всі АГП того самого класу мають однакову антигіпертензивну силу, тому вибір на користь певного препарату може впливати на досягнення цільового АТ.

У попередніх метааналізах вже були спроби порівняти відносну антигіпертензивну ефективність різних класів АГП чи окремих препаратів, проте їхні результати брали під сумнів через певні обмеження та/або методологічні недоліки. Щоб прояснити ситуацію, група дослідників з Іспанії нещодавно виконала систематичний огляд і регресійний метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень, в яких вивчалися найбільш застосовувані АГП у монотерапії та у вигляді комбінацій (Paz M.A. et al., 2016). У підсумку метааналіз охопив 208 досліджень із загальною участю 94 305 пацієнтів, які отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), дигідропіридинолі (Д) чи недигідропіридинолі (НД) блокатори кальцієвих каналів (БКК), β-блокатори, тіазидні/тіазидоподібні діуретики в монотерапії або у вигляді подвійних комбінацій.

Середній вік пацієнтів становив 54,5 року, жінок було 45%, цукровий діабет мали 10,6%. Середній рівень АТ до початку лікування становив 155,2/99,3 мм рт. ст.

Автори відзначили ефект плацебо стосовно АТ, який становив у середньому -4,1/-3,5 мм рт. ст. Зниження АТ для класів АГП було загалом подібним (рис. 1), проте специфічний аналіз окремих препаратів, що застосовувалися в монотерапії, виявив суттєві розбіжності (рис. 2). Більшість АГП забезпечували зниження САТ на 10-15 мм рт. ст., 2 АГП (лізіноприл і верапаміл) – менш ніж на 10 мм рт. ст., 2 АГП (біспролол

та олмесартан) – більш ніж на 15 мм рт. ст. Більшість АГП у монотерапії знижували ДАТ на 5-10 мм рт. ст., натомість ніфедипін, еналаприл, трандолаприл, олмесартан і біспролол зменшували цей параметр на 10-14 мм рт. ст.

При використанні комбінацій АГП рівень САТ знижувався в середньому на 20,2 мм рт. ст., при цьому комбінації валсартан/амлодипін, лосартан/гідрохлортіазид (ГХТЗ) і периндоприл/індапамід продемонстрували значно слабший ефект. З іншого боку, комбінації олмесартан/амлодипін, олмесартан/ГХТЗ, фелодипін/метопролол та валсартан/ГХТЗ асоціювалися зі зниженням САТ понад 20 мм рт. ст. Діастолічний АТ у середньому знижувався на 12,8 мм рт. ст. Усі проаналізовані комбінації знижували ДАТ на >10 мм рт. ст., за винятком валсартану/амлодипіну (-5,4 мм рт. ст.). Олмесартан/амлодипін – це єдина комбінація, яка знижувала ДАТ більш ніж на 15 мм рт. ст. (рис. 3).

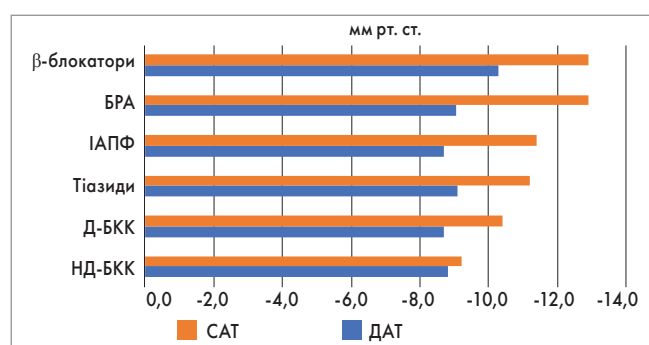


Рис. 1. Зниження АТ при застосуванні різних класів АГП у монотерапії

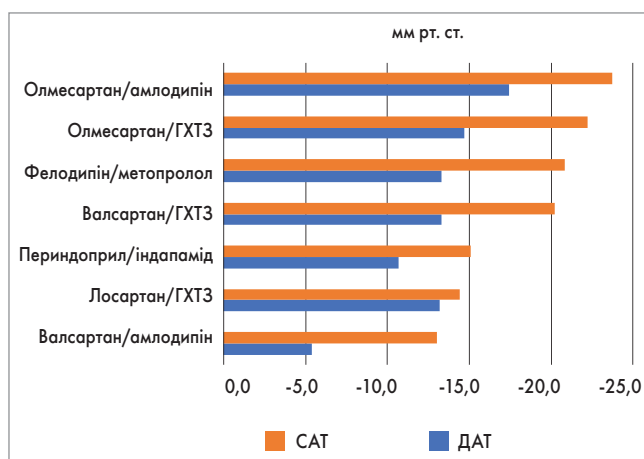


Рис. 3. Зниження АТ при застосуванні комбінацій АГП

Загалом жіноча стать та індекс маси тіла (ІМТ) понад 25 кг/м² асоціювалися з більш вираженим, ніж у середньому, зниженням САТ і ДАТ. Щодо різних класів АГП, то порівняно з чоловіками жінки дещо ліпше відповідали на тіазидні/тіазидоподібні діуретики,

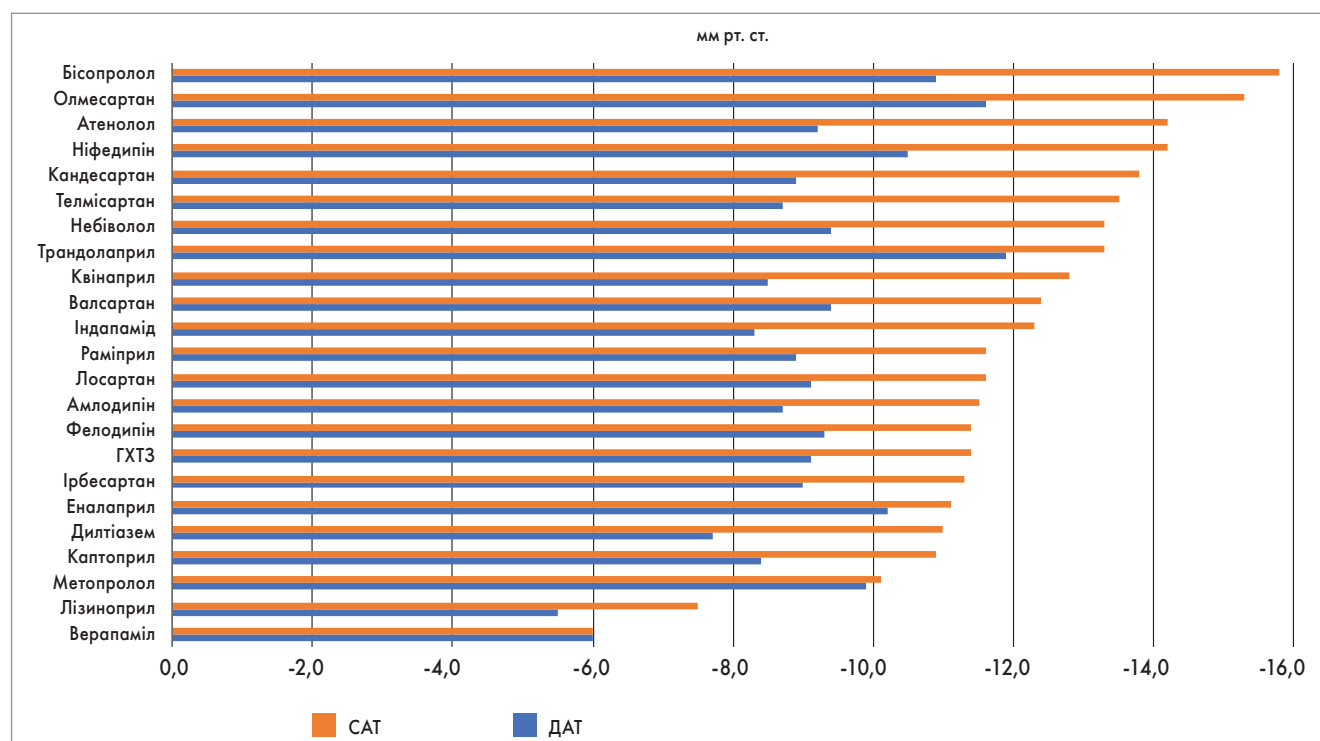


Рис. 2. Зниження АТ при використанні окремих АГП у монотерапії

БРА та комбінації АГП. Порівняно з пацієнтами з нормальним ІМТ підвищення ІМТ понад 25 кг/м² асоціювалося з більшим зниженням АТ при застосуванні БРА, БКК та комбінацій АГП.

Результати метааналізу дозволяють дійти низки важливих висновків. По-перше, зниження АТ при використанні АГП у монотерапії є обмеженим, що узгоджується з рекомендацією ESC/ESH (2018) призначати комбіновану антигіпертензивну терапію більшості пацієнтів з уперше діагностованою АГ.

По-друге, було виявлено суттєву різницю в здатності окремих АГП знижувати АТ. Ця різниця є клінічно важливою і може сягати 9,3 та 6,0 мм рт. ст. для САТ і ДАТ відповідно в разі порівняння найбільш і найменш ефективних препаратів. Для проаналізованих комбінацій різниця в антигіпертензивній ефективності була ще більшою і становила 14,6 (САТ) та 13,1 мм рт. ст. (ДАТ).

Попри те що класи АГП забезпечували приблизно однакове зниження АТ, окремі представники того самого класу значно відрізнялися за антигіпертензивною ефективністю, і на це слід зважати під час вибору лікування. Так, на підставі загальної рекомендації щодо надання переваги певному класу АГП можна призначити специфічний препарат, не здатний досягти терапевтичної цілі, навіть за найкращої відповіді.

Порівняно з іншими АГП, найменше зниження АТ спостерігалось для верапамілу й лізіноприлу. Слід наголосити, що, відповідно до раніше проведених досліджень, доза лізіноприлу, яка забезпечує еквівалентне зниження АТ, є майже вдвічі більшою за дозу еналаприлу. З іншого боку, проведений метааналіз не виявив різниці між індапамідом та ГХТЗ, незважаючи на те що деякі попередні метааналізи вказували на перевагу першого. Найвищу антигіпертензивну ефективність продемонстрували біспролол та олмесартан, хоча і з дуже різними довірчими інтервалами (ДІ). Ширший ДІ для біспрололу свідчить про високу індивідуальну варіабельність відповіді. Натомість олмесартан має значно вужчий ДІ, а отже, більш передбачувану клінічну відповідь. Ці дані узгоджуються з попереднім метааналізом (n=4892 пацієнти), який показав вищу антигіпертензивну ефективність олмесартану порівняно з лосартаном і валсартаном.

По-третє, попри те що всі проаналізовані комбінації гарантовано знижували АТ на >20/10 мм рт. ст., деякі поєднання АГП виявилися ефективнішими за інші, і це також слід брати до уваги під час вибору лікування.

Жіноча стать і підвищений ІМТ асоціювалися з більш вираженим зниженням АТ загалом, а також при застосуванні певних препаратів і комбінацій АГП. Зокрема, пацієнти з підвищеною масою тіла або ожирінням можуть отримувати більшу користь від комбінованої антигіпертензивної терапії, оскільки гіпотензивна відповідь збільшується на 5% з кожним підвищенням ІМТ на 1 кг/м² понад норму. Тобто у хворих з ожирінням (ІМТ >30 кг/м²) гіпотензивна відповідь може бути на 25% вищою порівняно з пацієнтами з нормальним ІМТ.

Отже, проведений метааналіз показав, що в разі монотерапії можна очікувати зниження САТ на 10-15 мм рт. ст. і ДАТ на 8-10 мм рт. ст. Застосування комбінацій АГП у середніх або високих дозах дозволяє досягти зниження САТ і ДАТ на 20-25 та 10-15 мм рт. ст. відповідно. Попри те що всі класи АГП забезпечують подібне зниження АТ, серед окремих препаратів існують клінічно значимі відмінності, на що слід зважати під час вибору терапії та що має бути віддзеркалено в настановах з ведення АГ. Антигіпертензивна відповідь також може залежати від певних характеристик пацієнтів, як-от стать чи маса тіла, що доцільно брати до уваги з метою індивідуалізації лікування.

За матеріалами статті:
Paz M.A., de-La-Sierra A., Saez M., et al.
Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination:
ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials
according to PRISMA statement.
Medicine (Baltimore). 2016 Jul; 95 (30): e4071.

Підготував **Олексій Терещенко**



Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 2 (447) січень 2019 р.
Передплатний індекс 35272

www.health-ua.com



Доктор медичних наук, професор
Яніна Кутасевич

Діагностика та інноваційні методи лікування в сучасній дерматології



Читайте в рубриці **Дерматологія**
на сторінці **31**



Доктор медичних наук, професор
Марина Кочуєва

**Артеріальна гіпертензія
и симптомы тревоги:
как разорвать порочный круг?**

Читайте на сторінці **12**



Кандидат медичних наук
Ірина Трубка

**Ранній карієс
тимчасових зубів у дітей:
ризики, профілактика, лікування**

Читайте на сторінці **38**



Берліприл[®]

еналаприлу малеат

- Лікування артеріальної гіпертензії^{1,2}
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами^{1,2}
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду $\leq 35\%$)^{1,2}

Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

БЕРЛІПРИЛ[®]

Склад.

1 таблетка містить еналаприлу малеату 5 мг, 10 мг, 20 мг;

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, монокомпонентні. Код АТХ C09A A02.

Показання (Берліприл 10, Берліприл 20).

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами.
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викидання $\leq 35\%$).

Показання (Берліприл 5).

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування клінічно вираженої серцевої недостатності.
- Профілактика клінічно вираженої серцевої недостатності у пацієнтів з безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викидання $\leq 35\%$).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, до одного з інших компонентів препарату або інших інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ).
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, який розвинувся внаслідок призначення терапії інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Протипоказано вагітним та жінкам, що планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Протипоказано призначати Берліприла одночасно з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м).

Побічні реакції. Кашель, анемія, ортостатична гіпотензія, нудота, діарея, біль у животі, та інші.

Еналаприл – єдиний ІАПФ в списку життєво необхідних препаратів для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності³

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 5, Наказ №578 від 04.09.2015

² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 10, Наказ №450 від 06.03.2018; Берліприл 20, Наказ № 7 від 02.01.2019

³ WHO Model List of Essential Medicines 6th List (March 2017) <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

Берлін-Хемі АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні

Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для

медичного застосування препарату Берліприл[®]. Р. П. МОЗ України № UA/7553/01/01, № UA/7553/01/02. Наказ №450 від 06.03.2018; № UA/7553/01/03. Наказ № 7 від 02.01.2019.

UA_Ber-01-2019_V1_press. Затверджено до друку 04.02.2019.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**