
Вельмишановний читачу!

Ви тримаєте у руках монографію, яка присвячена результатам дослідження ЕЛІЗА — Ефективність та безпечність лікування на основі препарату ЛорІста HD (лозартан 100 мг + гідрохлортіазид 25 мг) порівняно з комбінацією бісопролол 10 мг + гідрохлортіазид 25 мг у пацієнтів із помірною та тяжкою Артеріальною гіпертензією, — що було проведене колективом відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Це унікальне для України рандомізоване відкрите паралельне дослідження, в якому проводили порівняння впливу двох комбінацій антигіпертензивних ліків на показники, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій. На жаль, в Україні мало приділяють уваги вивченню цих показників, в основному через відсутність стандартизованих приладів для їх вимірювання. Але у світі дослідження в цьому напрямку проводяться дуже широко. Отримані дані дозволили говорити про те, що визначення жорсткості артерій є необхідним для кожного пацієнта, по-перше, через незалежне прогностичне значення показників, що характеризують жорсткість; по-друге, через те, що різні препарати по-різному на них впливають. З'явилася ще одна точка для оцінки ефективності антигіпертензивної терапії, що є важливою тією ж мірою, як і регрес ураження інших органів-мішеней (гіпертрофія лівого шлуночка, мікроальбумінурія). Накопичилися дані, які свідчать, що переваги деяких антигіпертензивних препаратів або їх комбінацій у впливі на частоту виникнення несприятливих подій можуть бути пов'язані з позитивним впливом на пружноеластичні властивості артерій. Ці дані продовжують поповнюватися, що дозволяє вибирати найбільш оптимальне лікування для пацієнта з артеріальною гіпертензією. Тому проведення досліджень у цьому напрямку є актуальним.

Окрім унікальності методів, значення нашого дослідження полягає й у заохоченні лікарів до більш широкого використання такої групи антигіпертензивних засобів, як сартани. У світі ця група поряд з інгібіторами АПФ за частотою призначень займає перші місця через високу ефективність та, найголовніше, безпечність. Проте в Україні, за даними епідеміологічних досліджень, частота використання блокаторів рецепторів ангіотензину II становить близько 1,3 %. Традиційно ці

препарати вважалися дорогими, але з'явилися більш дешеві генерики, що представлені на ринку України у різних дозах. Також традиційно переважала думка лікарів, що сартани є не дуже ефективними щодо зниження артеріального тиску, але всі дослідження, в тому числі й багатоцентрові, не показали цього. Наше дослідження підтверджує: лікування на основі комбінації лозартан + гідрохлортіазид таке ж ефективне щодо зниження офісного та середньодобового артеріального тиску, як і лікування на основі комбінації бісопролол + гідрохлортіазид. І більше того, виявилось, що комбінація сартан + діуретик більшою мірою знижувала центральний (аортальний) тиск, ніж комбінація бета-блокатор + діуретик. А саме центральний аортальний тиск має більше значення для прогнозу.

Безумовно, на рішення лікаря щодо вибору препарату багато в чому впливає його власний досвід. Але для того, щоб отримати цей досвід, необхідно ці препарати призначати, і призначати не одному або двом пацієнтам, а багатьом. Представляючи дані нашого досвіду, ми хотіли б спонукати лікарів оцінити переваги сартанів у своїй практичній діяльності.

Автори дуже дякують усьому колективу відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій та лабораторії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» (завідувач Г.В. Пономарьова) за підтримку у проведенні цього дослідження. Особлива подяка компанії KRKA (Словенія) за активну участь у плануванні та підготовці цього дослідження.

***Ганна Дмитрівна РАДЧЕНКО,
д.м.н., провідний науковий співробітник
відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій
ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»
НАМН України***

Вступ

З огляду на останні рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії (АГ) найчастіше пацієнти з другим та вище ступенем підвищення артеріального тиску (АТ) потребують призначення як стартової комбінованої антигіпертензивної терапії [6]. Це має певні переваги: зразу досягається зниження АТ до цільового рівня у 2/3 пацієнтів, скорочується час підбору ефективної терапії, потенціюється дія одного препарату іншим (збільшується як ступінь зниження, так і тривалість ефекту); зменшується вірогідність виникнення побічних реакцій як за рахунок можливого застосування менших доз ліків, так і за рахунок комбінування препаратів з контррегуляторною дією — один зменшує побічні ефекти іншого; збільшується прихильність до лікування, особливо при застосуванні фіксованих комбінацій. Саме тому фармацевтичні компанії розпочали широкий випуск фіксованих комбінованих антигіпертензивних препаратів. При цьому, якщо у 2007 році, особливо в Європі, лунали заклики до застосування низькодозових комбінацій, то зараз частіше говорять про повнодозові комбінації.

Однією з найбільш перспективних є комбінація — блокатор рецепторів до ангіотензину II (БРА) та діуретик [7, 104]. У більшості клінічних досліджень, в яких була продемонстрована ефективність БРА, застосовували саме таку комбінацію. Тому вона і вважається раціональною: діє на різні патогенетичні ланки АГ та має широку доказову базу ефективності. У дослідженні LIFE довготривале лікування пацієнтів з АГ та ЕКГ-ознаками гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) комбінацією лозартан + гідрохлортиазид (ГХТ) на відміну від лікування комбінацією атенолол + ГХТ призвело до достовірного зниження частоти виникнення первинного інсульту, кардіоваскулярних подій, кардіоваскулярної смертності та частоти виникнення нових випадків цукрового діабету та пароксизмів фібриляції передсердь [28]. При цьому ступінь зниження АТ у групах лікування був майже однаковий. Серед основних причин позитивного впливу лозартану можна виділити такі: більш виражений регрес ГЛШ як за даними електрокардіографії (ЕКГ), так і за даними ехокардіографії,

зменшення частоти пароксизмів фібриляції передсердь, зменшення товщини стінок а.сarotis, покращення еластичних властивостей артерій, зменшення гіпертрофії резистивних судин, покращення функції ендотелію, інгібування агрегації тромбоцитів, зменшення рівня сечової кислоти.

Останній позитивний вплив лозартану викликав звавий інтерес з багатьох дослідників. Адже в декількох сучасних великих епідеміологічних дослідженнях був встановлений взаємозв'язок між збільшеним рівнем сечової кислоти у крові та ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) як у загальній популяції, так і серед хворих на АГ, ішемічну хворобу серця (ІХС) та серцеву недостатність [10, 40, 64, 97]. Існує так звана J-подібна залежність між рівнем сечової кислоти в крові та ймовірністю розвитку ІХС, АГ, цукрового діабету 2-го типу та серцево-судинної і загальної смертності, передусім у чоловіків [1–3]. Окрім того, цікавим є те, що більшість хворих у дослідженні LIFE приймали лозартан разом із ГХТ — препаратом, який підвищує рівень сечової кислоти. Тобто блокатор рецепторів ангіотензину II нівелював дію ГХТ та сприяв зменшенню рівня сечової кислоти. При цьому урикозуричні властивості притаманні не всім блокаторам рецепторів до ангіотензину II, а лише одному лозартану [75, 105].

В останні роки з'явилися публікації, які вказують на те, що довготривалий прийом бета-адреноблокаторів, особливо в поєднанні з тiazидними діуретиками, призводить до збільшення ризику виникнення цукрового діабету [6]. Окрім того, існують дані щодо низької ефективності бета-адреноблокаторів у попередженні ризику виникнення серцево-судинних подій [14, 72]. Все це призвело до того, що деякі національні рекомендації вилучили з препаратів першої лінії для лікування АГ бета-адреноблокатори [72]. Проте ці препарати залишаються на першому місці при веденні хворих з ІХС та серцевою недостатністю. Тому рекомендації Європейського товариства гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (2007) залишили бета-адреноблокатори препаратами першої лінії для лікування хворих з АГ, особливо в поєднанні з ІХС, серцевою недостатністю та аритміями [6, 26]. За словами одного з найбільш відомих спеціалістів в галузі АГ професора G. Mancía, є нелогічним вилучати бета-адреноблокатори і залишати діуретики, адже негативний вплив на обмін вуглеводів був показаний для комбінації цих груп [58]. Окрім того, є дані окремих досліджень та метааналізів, які не показують, що бета-адреноблокатори менш ефективні за інші групи антигіпертензивних ліків. Бета-адреноблокатори знижують АТ, і це зниження *per se* сприяє зменшенню частоти виникнення ускладнень [34, 88]. Ці препарати також залишилися і в Європейських рекомендаціях з

лікування цукрового діабету (2007) [90]. Адже у багатьох дослідженнях бета-адреноблокатори призводили до зниження АТ у пацієнтів з цукровим діабетом, що зменшувало ризик виникнення несприятливих подій [6, 90]. При цьому перевагу надають препаратам із найбільшою β 1-селективністю або з вазодилатуючими властивостями.

Деякі опоненти дослідження LIFE говорять про те, що лозартан порівнювали з атенололом — препаратом, який заздалегідь не є найкращим для порівняння: має негативний вплив на метаболізм глюкози та ліпідів, знижує незначною мірою частоту виникнення несприятливих подій або навіть не впливає на неї [14, 72]. Однією з причин цього є те, що атенолол не дуже селективний, особливо у високих дозах, та не має вазодилатуючих властивостей. Якщо ж порівнювати з високоселективними бета-адреноблокаторами, то невідомо, чи мав би лозартан якісь переваги. Тому проведення такого дослідження є перспективним.

Ми вважали цікавим порівняти комбіновану терапію на основі лозартану та бісопрололу у пацієнтів з помірною та тяжкою АГ, що лягло в основу планування та проведення дослідження ЕЛІЗА — Ефективність та безпечність лікування на основі препарату ЛорІста НД (лозартан 100 мг + гідрохлортіазид 25 мг) порівняно з комбінацією бісопролол 10 мг + ГХТ 25 мг у пацієнтів із помірною та тяжкою АГ [5].

Особливістю цього дослідження було те, що застосовували високодозові комбінації (високі дози і лозартану, і бісопрололу, і ГХТ); лікування було достатньо агресивним (максимальні дози з перших днів, додавання інших антигіпертензивних препаратів до досягнення цільового АТ), довготривалим (6 місяців спостереження); оцінювали антигіпертензивну ефективність за даними декількох методів: офісного вимірювання АТ, добового моніторування АТ (ДМАТ), неінвазивного вимірювання центрального систолічного АТ (цСАТ) та, окрім того, вивчали вплив на метаболізм та пружноеластичні властивості артерій (швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ), індекс пристоу).

Вибір антигіпертензивної терапії базувався на деяких міркуваннях. По-перше, саме для лозартану у дослідженні LIFE вперше було продемонстровано позитивний вплив на прогноз, при однаковому з атенололом зниженні АТ на плечовій артерії. При цьому вплив на центральний АТ, особливо у складі комбінації, не вивчався. По-друге, у зв'язку з тим, що деякі опоненти дослідження LIFE говорили про те, що порівняння лозартану з атенололом є заздалегідь виграшним для лозартану, адже атенолол — препарат, який не є найкращим для порівняння: має негативний вплив на метаболізм глю-

кози та ліпідів, знижує незначною мірою частоту виникнення несприятливих подій, особливо інсультів, або навіть не впливає на неї [14, 72]. Однією з причин цього є те, що атенолол не дуже селективний, особливо у високих дозах, та не має вазодилатуючих властивостей. Можливо, якщо б порівнювали з високоселективними бета-адреноблокаторами, то невідомо, чи мав би лозартан якісь переваги. Тому лозартан у нашому дослідженні порівнювали з бісопрололом — одним із найбільш селективних бета-адреноблокаторів. За своїм співвідношенням β_1/β_2 блокуючої дії він поступається лише небівололу. Завдяки тривалому періоду напіввиведення (10–12 годин) він, як і лозартан, може призначатися один раз на добу [14, 16, 23, 27, 58, 88, 90, 96]. Серед інших селективних бета-адреноблокаторів він є відносно метаболічно нейтральним. Це єдиний бета-адреноблокатор, що зареєстрований FDA у вигляді фіксованої комбінації з гідрохлортіазидом 6,25 мг для лікування АГ. Окрім того, бісопролол входить до переліку препаратів (метапролол сукцинат, карведилол, небіволол), рекомендованих для лікування серцевої недостатності [33]. По-третє, ми вважали цікавим визначити, чи може додавання антагоніста кальцію (АК) (амлодипіну) вплинути на зміни центрального АТ, особливо у групі бета-блокатора.