

## МЕДИЦИНА, ЯКА БАЗУЄТЬСЯ НА ДОКАЗАХ

### РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА З ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЄВРОПЕЙСЬКОГО КАРДІОЛОГІЧНОГО ТОВАРИСТВА З ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (2003)\*

#### Скорочений виклад

Комітет з підготовки рекомендацій  
Journal of Hypertension. — 2003. — Vol. 21. — P. 1011-1053

#### Медикаментозна терапія

##### *Передмова*

Створенню рекомендацій щодо фармакотерапії передують аналіз доступних доказів (отриманих у великих рандомізованих дослідженнях, у яких вивчають вплив лікування на фатальні і нефатальні події) користі антигіпертензивної терапії, а також порівняння сприятливих ефектів різних класів препаратів. Це найвагоміший з можливих типів доказів. Але загально визнано, що рандомізовані терапевтичні дослідження впливу лікування на події мають певні обмеження. Зокрема, серед них — особливі критерії добору рандомізованих осіб; частий вибір пацієнтів з високим ступенем ризику для підвищення потужності дослідження, так що переважна більшість пацієнтів з неускладненою гіпертензією і низьким ступенем ризику представлена мало. Застосовані терапевтичні програми часто відрізняються від звичайної терапевтичної практики; суворі процедури тривалого спостереження сприяють підвищенню прихильності пацієнтів до лікування порівняно із звичайною медичною практикою. Імовірно, найважливішим обмеженням є коротка тривалість контрольованого дослідження (у більшості випадків 4–5 років), тоді як очікувана додаткова тривалість життя, а отже, очікувана тривалість терапії для пацієнтів середнього віку становить 20–30 років. Довготермінові сприятливі ефекти лікування і довготермінові відмінності між позитивними аспектами застосування препаратів з різних класів можна також оцінювати за проміжними кінцевими точками (тобто змінами, які виникають при субклінічному пошкодженні органів). Така оцінка не дає доказів такої ж потужності, як “жорсткі” кінцеві точки, наприклад, фатальний чи нефатальний інфаркт міокарда або інсульт, серцево-судинна смертність або смертність від усіх причин. Проте кілька з нещодавно закінчених досліджень впливу препаратів на події використовували також “м’якші” кінцеві точки, такі як застійна серцева недостатність (безперечно, клінічно вагома, але яка часто базується на суб’єктивному діагнозі), госпіталізація, стенокардія і коронарна ревазуляризація (частота останньої значною мірою визначається локальними клінічними звичками та оснащенням), та ін. Звичайно докази того, що регрес або сповільнення розвитку субклінічних пошкоджень органів асоці-

\* Продовження. Початок у попередніх числах журналу.

**Резюме 9. Сильні сторони та обмеження клінічних рандомізованих досліджень, які базуються на клінічних подіях, що виникли**

**Сильні сторони**

- ✓ Рандомізація – найбільш безпечний шлях для уникнення упередженості.
- ✓ Значна кількість пацієнтів гарантує потужність дослідження для виявлення відмінностей щодо первинної кінцевої точки.
- ✓ Більшість подій, які використовуються як кінцеві точки, є чітко визначеними подіями, що характеризуються клінічною вагомістю.

**Обмеження**

- ✓ Селекція пацієнтів (найчастіше – пацієнти з підвищеним серцево-судинним ризиком): екстраполяція на пацієнтів з іншим рівнем ризику сумнівна.
- ✓ Більшість досліджень не мають потужності для оцінки вторинних кінцевих точок.
- ✓ Терапевтичні програми в дослідженнях часто відрізняються від програм у клінічній практиці.
- ✓ Піддатливість пацієнтів у дослідженнях значно більша, ніж у клінічній практиці.
- ✓ Контрольовані рандомізовані дослідження тривають 4-5 років, тоді як очікувана тривалість життя в пацієнтів з гіпертензією середнього віку становить 20-30 років.

юється із зменшенням кількості серцево-судинних подій, є значною мірою непрямими, але є значна кількість підтверджень передбачувального значення цих змін для прогнозування ризику фатальних і нефатальних подій (див. вище). З огляду на це узагальнено докази, отримані у великих рандомізованих дослідженнях, щодо впливу на проміжні кінцеві точки. Спричинені лікуванням зміни метаболічних параметрів, таких як холестерин ЛПНГ або ЛПВГ у сироватці, калій у сироватці, толерантність до глюкози, індукування або посилення метаболічного синдрому чи цукрового діабету, хоч і з малою імовірністю, проте можуть збільшити частоту серцево-судинних подій під час короткого терміну дослідження, можуть мати вплив під час тривалішого періоду життя пацієнта, і тому їх беруть до уваги при оцінці загального серцево-судинного ризику.

**Дослідження, у яких кінцевими точками були смертність і захворюваність, з порівнянням активного лікування і плацебо**

Більшість із цих досліджень впливу лікування на клінічні наслідки стали предметом мета-аналізів, щоб або прийти до точніших висновків з більшими можливостями узагальнення, або щоб відповісти на питання щодо підгруп, які не могли бути оцінені в окремих дослідженнях. У таблиці 6 узагальнені результати мета-

Таблиця 6.

Відносне зменшення ризику фатальних подій і сумарної кількості фатальних і нефатальних подій у пацієнтів, які отримували активне лікування, порівняно з плацебо або без лікування

Показники	Систолю-діастолічна гіпертензія		Ізольована систолічна гіпертензія	
	Зменшення ризику	р	Зменшення ризику	р
<b>Смертність</b>				
Від усіх причин	-14%	<0,01	-13%	0,02
Серцево-судинна	-21%	<0,001	-18%	0,01
Несерцево-судинна	-1%	НД*		НД
<b>Фатальні і нефатальні події</b>				
Інсульт	-42%	<0,001	-30%	<0,001
Коронарні	-14%	<0,01	-23%	<0,001

\*НД — недостовірно

аналізів досліджень, виконаних переважно при систолу-діастолічній гіпертензії, а також у літніх пацієнтів з ізольованою систолічною гіпертензією. Результатом антигіпертензивної терапії було достовірне та подібне зменшення серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин при обох типах гіпертензії. Що стосується смертності від певних причин, то Collins R. et al. (1990) спостерігали достовірне зменшення імовірності фатального інсульту (-45%;  $P < 0,001$ ), але нефатальної ІХС (-11%; недостовірно). Такі результати могли залежати від віку, оскільки коронарна смертність була достовірно знижена на 26% ( $P < 0,01$ ) в мета-аналізі літніх пацієнтів із систолу-діастолічною гіпертензією (Thijs L. et al., 1992). При двох типах гіпертензії достовірно зменшилась сумарна кількість фатальних і нефатальних інсультів, а також усіх коронарних подій. Група Blood Pressure Lowering Treatment Trialists (2000) виконала окремі мета-аналізи плацебо-контрольованих досліджень, у яких активне лікування починалося з антагоніста кальцію або інгібітору АПФ. Було засвідчено, що зменшення частоти серцево-судинних кінцевих точок було подібним до зменшення в дослідженнях, у яких активне лікування базувалося на діуретиках або  $\beta$ -блокаторах.

Ризик серцево-судинних подій, особливо ІХС, дуже відрізняється в чоловіків і жінок. З окремих інтервенційних досліджень незрозуміло, чи залежить від статі ефект антигіпертензивної терапії у зменшенні серцево-судинного ризику. Цей аспект досліджувала робоча група INDIANA (1997) на основі мета-аналізу даних від окремих пацієнтів із семи рандомізованих контрольованих досліджень. Загальна кількість пацієнтів становила 40 777, серед них 49% були чоловіки. У чоловіків співвідношення ризику на користь лікування було статистично достовірним для смертності від усіх причин (-12%;  $P = 0,01$ ), інсульту (-43%;  $P < 0,001$ ) і коронарної смертності (-17%;  $P < 0,01$ ), а також усіх фатальних і нефатальних серцево-судинних подій (-22%;  $P = 0,001$ ), інсультів (-34%;  $P < 0,001$ ) і коронарних подій (-18%;

$P < 0,001$ ). У жінок, у яких кількість подій загалом менша, ніж у чоловіків, співвідношення ризику на користь лікування було статистично достовірним для фатальних інсультів ( $-29\%$ ;  $P < 0,05$ ) і сумарної кількості фатальних і нефатальних серцево-судинних подій ( $-26\%$ ;  $P = 0,001$ ) та інсультів ( $-38\%$ ;  $P < 0,001$ ), але не для інших клінічних наслідків. Утім, співвідношення ризику між групами лікування і контролю не відрізнялися між чоловіками і жінками, незалежно від критерію наслідку, і не спостерігали достовірних взаємодій між ефектом лікування і статтю, так що пропорційне зменшення серцево-судинного ризику подібне в жінок і чоловіків.

Нещодавно додаткову інформацію нещодавно дали інші дослідження, ще не включені у вищеповисаний мета-аналіз. У дослідженні SCOPE (2003) 4973 пацієнтів літнього віку з гіпертензією рандомізували для лікування антагоністом ангіотензину II кандесартаном або плацебо. Оскільки всім пацієнтам для ліпшого контролю АТ можна було призначити іншу антигіпертензивну терапію, ніж досліджувані препарати, дослідження закінчилось як порівняння кандесартану і контрольної групи, яка отримувала інші антигіпертензивні засоби. Зниження рівня АТ було дещо ліпшим у групі кандесартану ( $3,2/1,6$  мм рт. ст.), у якій частота первинної комбінованої кінцевої точки (інсульт, інфаркт міокарда, серцево-судинна смерть) була дещо меншою ( $-11\%$ ;  $P = 0,19$ ), а частота вторинної кінцевої точки (нефатальний інсульт) була достовірно меншою ( $-28\%$ ;  $P = 0,04$ ). В інших плацебо-контрольованих дослідженнях оцінювали ефекти антагоністів рецепторів ангіотензину лосартану (RENAAL, 2001) та ірбесартану (IDNT, 2001) у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і нефропатією. Висновок з усіх виконаних досліджень полягав у тому, що медикаментозне лікування чинило нефропротекторну дію (див. далі), але не було доказів сприятливого впливу на вторинні серцево-судинні кінцеві точки (утім, для їх оцінки ці дослідження мали недостатню потужність). Із нещодавно здійснених плацебо-контрольованих досліджень можна зробити висновок, що зниження АТ антагоністами ангіотензину II також корисне, особливо для профілактики інсультів, а також у пацієнтів з діабетичною нефропатією для сповільнення прогресування ниркового захворювання.

*Дослідження, в яких кінцевими точками були захворюваність і смертність, з порівнянням лікування, яке розпочинали препаратами різних класів*

За останні 5 років у багатьох контрольованих рандомізованих дослідженнях порівнювали антигіпертензивну терапію, яку розпочинали різними класами антигіпертензивних засобів. Найчастіше порівнювали старіші (діуретики і  $\beta$ -блокатори) і новіші (антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину,  $\alpha$ -блокатори) препарати, інколи — новіші класи препаратів між собою. Дев'ять досліджень з участю 67435 рандомізованих пацієнтів, у яких порівнювали ефективність антагоністів кальцію та старіших препаратів, були нещодавно проаналізовані Staessen J. et al. (2003). Для жодного з проаналізованих клінічних наслідків, включаючи смертність від усіх причин і серцево-судинну смертність, всі серцево-судинні події, інсульти, інфаркти міокарда і серцеву недостатність, величини гетерогенності  $P$  не досягали статистичної достовірності ( $0,11 \leq P \leq 0,95$ ). Сумарні співвідношення різниць, які виражали можливі переваги антагоністів кальцію порівняно зі старішими препаратами, були близькими до одиниці і недостовірними для загальної смертності ( $0,98$ ,  $95\%$  довірчий інтервал  $0,92-1,03$ ,  $P = 0,42$ ), серцево-судинної смертності ( $1,03$ ,  $95\%$  довірчий інтервал  $0,95-1,11$ ,  $P = 0,51$ ), всіх серцево-судинних подій ( $1,03$ ,  $95\%$  довірчий інтервал  $0,99-1,08$ ,  $P = 0,15$ ) та інфаркту міокарда ( $1,02$ ,  $95\%$  довірчий інтервал  $0,95-1,10$ ,  $P = 0,61$ ). Антагоністи кальцію забезпечували дещо кращий захист від фатального і нефатального інсульту, ніж старі препарати. Для 9 комбінованих дослі-

джен співвідношення ризику для інсульту становило 0,92 (95% довірчий інтервал 0,84–1,01,  $P=0,07$ ). Воно досягло формальної достовірності (0,90, 95% довірчий інтервал 0,82–0,98,  $P=0,02$ ), коли з аналізу виключили дослідження CONVINCЕ (2003) — велике дослідження, яке базувалося на верапамілі. Що стосується серцевої недостатності, то антагоністи кальцію забезпечували захист меншою мірою, ніж традиційна терапія, і при включенні (1,33, 95% довірчий інтервал 1,22–1,44,  $P<0,0001$ ), і при невключенні (1,33; 95% довірчий інтервал 1,22–1,46,  $P<0,0001$ ) результатів дослідження CONVINCЕ в сукупну оцінку.

Було також зроблено аналіз п'яти досліджень з участю 46553 рандомізованих пацієнтів, у яких порівнювали ефективність інгібіторів АПФ і старих препаратів. Сумарні співвідношення різниць, які виражали можливі переваги інгібіторів АПФ порівняно зі звичайною терапією, були близькими до одиниці і недостовірними для загальної смертності (1,00, 95% довірчий інтервал 0,94–1,06,  $P=0,88$ ), серцево-судинної смертності (1,02, 95% довірчий інтервал 0,94–1,11,  $P=0,62$ ), всіх серцево-судинних подій (1,03, 95% довірчий інтервал 0,94–1,12,  $P=0,59$ ), інфаркту міокарда (0,97, 95% довірчий інтервал 0,90–1,04,  $P=0,39$ ) і серцевої недостатності (1,04, 95% довірчий інтервал 0,89–1,22,  $P=0,64$ ). Порівняно зі старими препаратами інгібітори АПФ дещо меншою мірою забезпечували захист від інсульту, із сумарним співвідношенням ризику 1,10 (95% довірчий інтервал 1,01–1,20,  $P=0,03$ ). Для смертності від усіх причин, серцево-судинної смертності, інсульту та інфаркту міокарда величини  $P$  для гетерогенності в дослідженнях інгібіторів АПФ були недостовірними ( $0,16 \leq P \leq 0,88$ ). Натомість, для всіх серцево-судинних подій ( $P=0,006$ ) і серцевої недостатності ( $P=0,04$ ) гетерогенність була достовірною, що зумовлено результатами дослідження ALLHAT (2002). Порівняно з хлорталідомом у пацієнтів, які отримували лізиноприл у дослідженні ALLHAT, більшим був ризик інсульту (1,15, 95% довірчий інтервал 1,02–1,30,  $P=0,02$ ), серцевої недостатності (1,19, 95% довірчий інтервал 1,07–1,31,  $P<0,001$ ) і відтак комбінованого серцево-судинного захворювання (1,10, 95% довірчий інтервал 1,05–1,16,  $P<0,001$ ). Подібні результати були отримані раніше при порівнянні препарату з групи  $\alpha$ -блокаторів доксазозину з хлорталідомом — гілці дослідження ALLHAT, яка була передчасно припинена.

Хоча дослідження ALLHAT є найбільшим подвійним сліпим дослідженням, здійсненим у пацієнтів з гіпертензією, інтерпретація його результатів ускладнена з кількох причин, якими можна пояснити відмінність отриманих даних порівняно з іншими дослідженнями:

1. У дослідженні ALLHAT 90% пацієнтів під час рандомізації вже отримували антигіпертензивну терапію, найчастіше — діуретики; отже, в цьому дослідженні порівнювали продовження терапії діуретиками з переходом на прийом препаратів з інших класів. Пацієнти, які отримували діуретичні засоби, з латентною або компенсованою серцевою недостатністю, були позбавлені отримуваної терапії, якщо вони не були рандомізовані для прийому хлорталідону.

2. Досягнутий рівень систолічного АТ був вищим при застосуванні доксазозину (+2 мм рт. ст.), амлодипіну (+1,1 мм рт. ст.) і лізиноприлу (2,3 мм рт. ст., 4 мм рт. ст. в афроамериканців), ніж хлорталідону. Імовірно, цими факторами можна пояснити, чому криві Каплана-Мейера почали розходитись відразу після рандомізації щодо виникнення серцевої недостатності, а приблизно через 6 місяців також щодо інсульту.

3. Застосування симпатолітичних засобів для наступних етапів лікування (атенололу, клонідину і/або резерпіну за рішенням лікаря) зумовило певну штучність режиму лікування, яка не відображає існуючу клінічну практику, звичайно не рекомендується і потенціює більшою мірою відповідь АТ на застосування діуретиків порівняно з інгібіторами АПФ або  $\alpha$ -блокаторів.



4. У дослідження ALLHAT не було включено систематичної оцінки кінцевих точок, що могло особливо вплинути на оцінку "м'якших" кінцевих точок, таких як застійна серцева недостатність.

Незважаючи на ці обмеження, результати дослідження ALLHAT окремо або в поєднанні з іншими дослідженнями свідчать на підтримку висновку про залежність переваг антигіпертензивної терапії від ступеня зниження АТ, що підтверджує результати проміжного мета-аналізу Blood Pressure Lowering Treatment Trialists's Collaboration (2000) та думку, висловлену в рекомендаціях ВООЗ/МТГ (1999). Ці висновки були знову підтверджені нещодавно оприлюдненими результатами дослідження INVEST (2003). У цьому дослідженні порівнювали лікування антагоністом кальцію верапамілом, який часто поєднували з інгібітором АПФ (трандолаприлом) і  $\beta$ -блокатором, який часто поєднували з діуретиком, у пацієнтів з гіпертензією та ІХС. Не було виявлено будь-яких достовірних відмінностей первинних (смерть від усіх причин, нефатальний інфаркт міокарда та інсульт) і вторинних наслідків.

У двох нещодавніх дослідженнях вивчали новий клас антагоністів рецепторів ангіотензину. У дослідженні LIFE (2002) порівнювали лосартан з  $\beta$ -блокатором атенололом у пацієнтів з гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка при лікуванні протягом 4,8 року. Було виявлено достовірне ( $P=0,021$ ) зниження на 13% частоти великих серцево-судинних подій, більшою мірою через достовірне ( $P=0,001$ ) зменшення на 25% кількості інсультів. Не спостерігали відмінностей АТ між групами лікування. Дослідження SCOPE (2003) починалось як порівняння кандесартану і плацебо в літніх пацієнтів з гіпертензією. Проте, оскільки з етичних міркувань 85% пацієнтів у групі плацебо отримували антигіпертензивну терапію (частіше діуретики,  $\beta$ -блокатори або антагоністи кальцію), дослідження являло собою порівняння ефектів антигіпертензивної терапії з кандесартаном і без нього. Через 3,7 року дослідження спостерігали недостовірне зменшення на 11% частоти великих серцево-судинних подій і достовірне ( $P=0,04$ ) зменшення на 28% частоти нефатальних інсультів у групі лікування кандесартаном на фоні незначної відмінності (на 3,2/1,6 мм рт. ст. нижче в групі кандесартану) рівня АТ.

***Рандомізовані дослідження,  
які базуються на проміжних кінцевих точках  
Гіпертрофія лівого шлуночка.***

У більшості досліджень оцінювали ефекти різних антигіпертензивних засобів на асоційовану з гіпертензією гіпертрофію лівого шлуночка, переважно діагностовану за масою лівого шлуночка при ехокардіографії, але лише в кількох дослідженнях використовувалися критерії, достатньо суворі для отримання надійної інформації. Унаслідок цього мета-аналізи не можуть дати безперечних доказів. З огляду на те, що дослідження в пацієнтів з гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка не можуть бути плацебо-контрольованими, а повинні порівнювати активне лікування, для забезпечення достатньої потужності для виявлення малих відмінностей між різними видами лікування потрібно включати великі кількості пацієнтів. Крім того, потрібні спеціальні застереження для запобігання регресії до середнього і упередженості аналізу при відсутності осліплення. Дуже незначна кількість досліджень, виконаних згідно з цими суворими критеріями, не дала однозначних відповідей. Зокрема, висновок з дослідження LIFE (2000) полягає в перевазі діуретичного засобу індапаміду порівняно з інгібітором АПФ еналаприлом через 12 місяців, але не через 6 місяців; дослідження ELVERA (2001), PRESERVE (2001) і FOAM (2001) виявили однаковий регрес при застосуванні інгібіторів АПФ (відповідно лізиноприлу, еналаприлу і фозиноприлу) і антагоністів кальцію (амлодипіну і ніфедипіну); дослідження CATCH (2002) виявило однаковий регрес

при лікуванні антагоністом рецепторів ангіотензину кандесартаном та інгібітором АПФ еналаприлом; дослідження ELSA (2002) виявило однаковий регрес через 1 і 4 роки застосування антагоніста кальцію лацидипіну і  $\beta$ -блокатора атенололу. У серії порівнянь різних антагоністів рецепторів ангіотензину з  $\beta$ -блокатором атенололом встановлено достовірно більший регрес при застосуванні антагоністів ангіотензину. Про сприятливий ефект регресу гіпертрофії лівого шлуночка свідчить одночасне покращання систолічної функції. Особливо важливим є велике і довготермінове (5 років) дослідження LIFE (2002), оскільки, аналогічно до Фремінгемського дослідження (1994) і дослідження HOPE (2000), більший регрес гіпертрофії лівого шлуночка, діагностованої методом ЕКГ, при лікуванні лосартаном супроводжувався зменшенням частоти виникнення серцево-судинних подій. Подібні результати отримані в частині дослідження LIFE, у якій гіпертрофію лівого шлуночка визначали методом ехокардіографії. Цікаво, що в іншому нещодавньому дослідженні з порівнянням лосартану і атенололу (REGAAL, 2002), хоча відмінність між зменшенням індексу маси міокарда лівого шлуночка на фоні лікування дещо не досягнула статистичної достовірності, концентрації натрійуретичного пептиду зменшились на фоні лосартану і збільшились при застосуванні атенололу, дозволяючи припускати протилежні ефекти на піддатливість лівого шлуночка. У майбутніх дослідженнях потрібно оцінювати ефекти лікування на індекси вмісту колагену або фіброзу стінки шлуночка, а не лише на його масу.

**Стінка артерії та атеросклероз.** Кілька рандомізованих досліджень порівнювали довготермінові (2–4 роки) ефекти різних схем антигіпертензивної терапії на товщину інтими-медії стінки сонної артерії. Є безперечні підтвердження сприятливого впливу антагоністів кальцію на цю кінцеву точку. У плацебо-контрольованому дослідженні доведено переваги амлодипіну порівняно з плацебо (PREVENT, 2000); у трьох дослідженнях доведено переваги антагоністів кальцію ісрадипіну, верапамілу та ніфедипіну порівняно з діуретичною терапією (MIDAS, 1996; VHAS, 1998; Simon A. et al., 2001), в одному — переваги антагоніста кальцію лацидипіну порівняно з  $\beta$ -блокатором атенололом (ELSA, 2001). В останньому дослідженні доведено більш виражений ефект лацидипіну не лише у сповільненні прогресування товщини інтими-медії в ділянці біфуркації сонної артерії, а й на прогресування і регрес бляшки. Донедавна докази щодо інгібіторів АПФ були суперечливими; в одному плацебо-контрольованому дослідженні не було засвідчено ефекту раміприлу на товщину інтими-медії загальної сонної артерії (MacMahon S. et al., 2000), тоді як ще в одному доведено достовірне сповільнення прогресування товщини інтими-медії, виміряної в ділянці біфуркації сонної артерії та внутрішньої сонної артерії, а також у загальній сонній артерії (SECURE, 2001). Зовсім нещодавно результати дослідження PHYLLIS (2003) дозволили узгодити спостереження з двох попередніх досліджень. Повідомлялося, що інгібітор АПФ фозиноприл запобігав збільшенню товщини інтими-медії сонної артерії, яке спостерігали при лікуванні гідрохлоротіазидом, але цей ефект переважно обмежувався біфуркацією без змін у ділянці загальної сонної артерії або з мінімальними такими змінами.

**Функція нирок.** Найбільше досліджень функції нирок здійснено в пацієнтів з цукровим діабетом. Аналіз досліджень з більш чи менш інтенсивним зниженням АТ або з додаванням активної терапії чи плацебо засвідчив, що в пацієнтів з цукровим діабетом і вираженою нефропатією прогресування дисфункції нирок можна сповільнити антагоністами рецепторів ангіотензину, зокрема, лосартаном (RENAAL, 2001) або ірбесартаном (IDNT, 2001), порівняно з плацебо (з відмінністю систолічного АТ 3–4 мм рт. ст.). Спостерігали відповідні ефекти більш інтенсивного зниження АТ на екскрецію протеїну з сечею, розгорнуту протеїнурію і мікроальбумінурію. Згідно з оглядом шести досліджень порівняння лікування різни-

ми препаратами (Zanchetti A. et al., 2002), у чотирьох не виявлено відмінності ре-нопротекторного ефекту порівнюваних препаратів — інгібітору АПФ на протипагу  $\beta$ -блокатору, антагоністів кальцію на протипагу діуретичним засобам та інгібіторів АПФ на протипагу антагоністам кальцію (UKPDS, 1998; INSIGHT, 2000; Estacio R. et al., 2000; Schrier R. et al., 2002). В одному дослідженні засвідчено переваги антагоніста ангіотензину ірбесартану порівняно з антагоністом кальцію амлодипіном у сповільненні розвитку ниркової недостатності (IDNT, 2001), а в іншому антагоніст ангіотензину лосартан зменшував частоту виникнення розгорнутої протеїнурії порівняно з  $\beta$ -блокатором атенололом (LIFE, 2002). У дослідженні ALLHAT, серед учасників якого 36% пацієнтів були з цукровим діабетом, не було виявлено відмінності функції нирок (але даних про протеїнурію і мікроальбумінурію немає) у дуже значній кількості хворих, рандомізованих для лікування хлорталідоном, амлодипіном або лізиноприлом, можливо, як наслідок дуже доброго контролю АТ (134–136/75 мм рт. ст.), досягнутого у всіх групах.

У пацієнтів з недіабетичним захворюванням нирок нещодавно здійснено мета-аналіз 11 рандомізованих досліджень, у яких порівнювали схеми антигіпертензивної терапії, які включали чи не включали інгібітор АПФ (Jafar T. et al., 2001). Було встановлено достовірно повільніше прогресування ниркової недостатності в пацієнтів, які досягали рівня АТ 139/85 мм рт. ст., порівняно з 144/87 мм рт. ст. Утім, незрозуміло, чим пояснюється сприятливий вплив лікування: застосуванням інгібіторів АПФ чи більшим ступенем зниження АТ. У нещодавньому дослідженні AASK (2002) не було виявлено подальшого сповільнення прогресування дисфункції нирок в афроамериканців з гіпертензією і нефросклерозом при зниженні АТ до 128/78 порівняно з 141/85 мм рт. ст., але було засвідчено дещо більший ефект інгібіторів АПФ порівняно з  $\beta$ -блокаторами й антагоністами кальцію у сповільненні зменшення швидкості гломерулярної фільтрації. Отже, складається враження, що в пацієнтів з недіабетичним захворюванням нирок використання інгібітору АПФ може бути більш важливим, ніж агресивне зниження рівня АТ, тоді як у пацієнтів з цукровим діабетом агресивний контроль АТ може виявитися однаково важливим з блокадою системи реніну-ангіотензину. Незважаючи на це, є підстави рекомендувати інтенсивне зниження АТ також пацієнтам з недіабетичним захворюванням нирок.

**Виникнення нового цукрового діабету.** Дослідження, у яких контролювали початок нового цукрового діабету на фоні тривалого лікування, повідомляли про меншу частоту виникнення нового діабету при застосуванні інгібітору АПФ порівняно з плацебо (HOPE, 2000), при лікуванні антагоністом кальцію порівняно з тіазидовим діуретиком (INSIGHT, 2000), при використанні інгібітору АПФ порівняно з діуретиками або  $\beta$ -блокаторами (CAPPP, 1999), антагоністів рецепторів ангіотензину порівняно з  $\beta$ -блокаторами (LIFE, 2002) або звичайною терапією (SCOPE, 2003). У дослідженні ALLHAT (2002) також повідомляли про меншу частоту виникнення нового діабету в пацієнтів, які отримували амлодипін або лізиноприл, порівняно з хлорталідоном.

#### *Терапевтичні стратегії*

**Принципи медикаментозного лікування: монотерапія чи комбінована терапія.** У більшості, якщо не в усіх, пацієнтів з гіпертензією лікування потрібно починати поступово і досягати цільових показників АТ протягом кількох тижнів. Для досягнення цільових рівнів АТ значна частка пацієнтів потребуватиме комбінованої терапії більш ніж одним препаратом. Потреба в моно- чи комбінованій терапії залежатиме від вихідних показників АТ. У пацієнтів з гіпертензією 1-го ступеня імовірність успіху монотерапії більша. У дослідженні



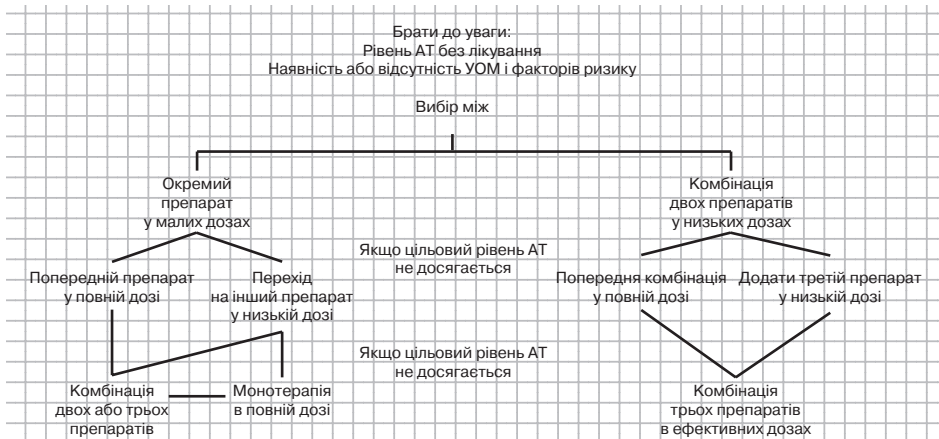


Рис. 2.

Вибір між моно- і комбінованою терапією. УОМ — ураження органів-мішеней.

ALLHAT (2002), у яке включали пацієнтів з гіпертензією 1-го або 2-го ступеня, переважно на монотерапії, приблизно 60% пацієнтів продовжували приймати монотерапію. У дослідженні HOT (1998), у яке включали пацієнтів з гіпертензією 2-го і 3-го ступенів після вимивання попередніх препаратів, монотерапія була успішною лише у 25–40% пацієнтів, залежно від цільового діастолічного АТ. У дослідженнях з лікування цукрового діабету переважна більшість пацієнтів отримували принаймні два препарати, а в нещодавно здійснених дослідженнях у пацієнтів з діабетичною нефропатією (RENAAL, 2001; IDNT, 2001) на доповнення до антагоністів рецепторів ангіотензину, які були досліджуваними препаратами, застосовували в середньому 2,5 і 3,0 додаткових препарати.

Залежно від вихідного АТ, наявності або відсутності ускладнень, раціональний підхід полягає в розпочинанні лікування або з низької дози одного препарату, або з низькодозової комбінації двох препаратів (рис. 2). Початок лікування з комбінованої терапії ефективно випробуваний у дослідженні VA (1967, 1970) на початку ери досліджень антигіпертензивної терапії, а також нещодавно в дослідженні

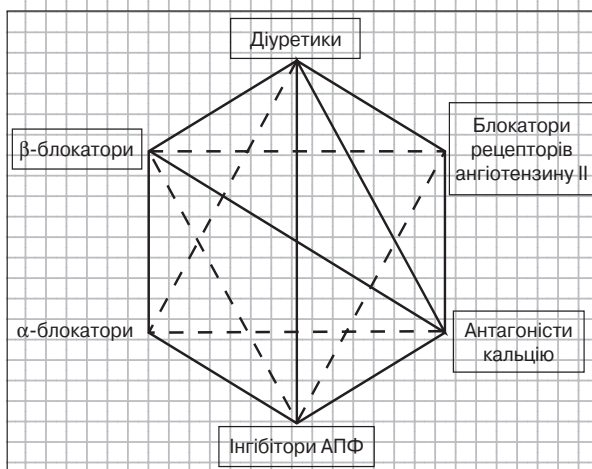


Рис. 3. Можливі комбінації різних класів антигіпертензивних засобів. Найбільш раціональні комбінації представлені неперервними лініями. У рамках вказані класи антигіпертензивних засобів, для яких у контрольованих інтервенційних дослідженнях доведені сприятливі ефекти.

PROGRESS (2001). Якщо обрано низькодозову монотерапію і не досягнуто контролю рівня АТ, наступним етапом може бути перехід на низьку дозу іншого препарату, збільшення дози першої обраної речовини (з більшою імовірністю виникнення побічних ефектів) або перехід на комбіновану терапію. Якщо терапія почалась із низькодозової комбінації, можна далі використовувати комбінацію препаратів у більших дозах або додати низьку дозу третього препарату.

Перевага початку лікування з монотерапії у малих дозах і, при поганій переносимості першого препарату, — переходу на лікування іншим препаратом полягає у можливості знайти препарат, на який пацієнт відповідає найкраще (щодо ефективності і переносимості); утім, якщо фармакогеноміка не допоможе здійснити вибір оптимального препарату в майбутньому, процедура є трудомісткою і фруструючою для лікарів і пацієнтів, що може спричинити зниження піддатливості до лікування.

Очевидний недолік початку лікування з двох препаратів, навіть у низькій дозі, полягає у можливості експозиції пацієнта до препарату, який не є необхідним, але переваги полягають у тому, що: (1) при застосуванні двох препаратів з різними механізмами дії збільшується імовірність контролю АТ та ускладнень гіпертензії; (2) при застосуванні комбінацій і перший, і другий препарати можна призначити в діапазоні низьких доз, при яких зменшується імовірність виникнення побічних ефектів; (3) у Європі та інших регіонах світу доступні фіксовані низькодозові комбінації препаратів, які дають змогу застосовувати два препарати в одній таблетці, оптимізуючи піддатливість до лікування.

Ефективними і добре переносимими виявилися такі комбінації двох препаратів:

- ◆ діуретик і  $\beta$ -блокатор;
- ◆ діуретик та інгібітор АПФ або антагоніст рецепторів ангіотензину;
- ◆ антагоніст кальцію (дигідропіридиновий) і  $\beta$ -блокатор;
- ◆ антагоніст кальцію та інгібітор АПФ або антагоніст рецепторів ангіотензину;
- ◆ антагоніст кальцію і діуретик;
- ◆  $\alpha$ -блокатор і  $\beta$ -блокатор;
- ◆ за необхідності можуть застосовуватись інші комбінації (наприклад, з центральними засобами, у тому числі агоністами  $\alpha_2$ -адренорецепторів і модуляторами  $I_1$ -імідазолінових рецепторів, або інгібітори АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину), і в багатьох випадках може бути потрібне призначення трьох чи чотирьох препаратів.

Рекомендують використання препаратів тривалої дії або тих, які забезпечують ефективність протягом 24 годин при прийомі один раз на день. Переваги цих препаратів — поліпшення піддатливості до терапії, зменшення до мінімуму варіабельності АТ, що, можливо, забезпечує кращий захист від ризику великих серцево-судинних подій і розвитку уражень органів-мішеней.

Слід приділяти особливу увагу небажаним подіям, навіть повністю суб'єктивним розладам, оскільки вони можуть бути важливою причиною непіддатливості до лікування. Пацієнтів слід завжди питати про побічні ефекти і, відповідно, вносити зміни в дози чи призначення препаратів. Деякі побічні ефекти характеризуються подібною частотою для всіх препаратів одного класу (наприклад, кашель для інгібіторів АПФ), тоді як для інших небажаних подій у межах одного класу можливі відмінності щодо їх індукування (наприклад, рідше виникнення втоми або феномену Рейно при застосуванні  $\beta$ -блокаторів з вазодилатуючими властивостями; відсутність запорів при застосуванні дигідропіридинових антагоністів кальцію; відсутність тахікардії при застосуванні верапамілу і дилтіазему).

*Вибір антигіпертензивних препаратів.* Значна кількість рандомізованих досліджень з порівнянням активного лікування і плацебо або активного

### **Резюме 11. Вибір антигіпертензивних засобів**

- ☑ Основні переваги антигіпертензивної терапії зумовлені зниженням АТ *per se*.
- ☑ Є також певні докази того, що деякі класи препаратів можуть відрізнятися за певними ефектами або в особливих груп пацієнтів.
- ☑ Препарати не є однаковими за побічними розладами, особливо в деяких пацієнтів.
- ☑ Основні класи антигіпертензивних засобів – діуретики, β-блокатори, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину – підходять для початку та продовження антигіпертензивної терапії.
- ☑ Акцент на встановленні класу препаратів, які треба застосувати першими, є очевидно застарілим через необхідність використання двох або більше препаратів у комбінації для досягнення цільового АТ.
- ☑ У межах доступних доказів на вибір препаратів будуть впливати багато факторів, у тому числі:
  - попередній досвід використання пацієнтом антигіпертензивних засобів;
  - вартість препаратів;
  - профіль ризику, наявність або відсутність уражень організмів-мішеней, клінічно вираженого серцево-судинного захворювання, захворювання нирок або цукрового діабету;
  - віддавання переваги певному препарату самим пацієнтом.

лікування різними препаратами (див. вище) чітко свідчить на користь підтримки попередніх рекомендацій ВООЗ/МТГ (1999) про те, що основні переваги антигіпертензивної терапії полягають у зниженні АТ *per se*, значною мірою незалежно від препаратів, обраних для зниження АТ.

Утім, є докази того, що специфічні класи препаратів можуть відрізнятися за деякими ефектами в певних категорій пацієнтів. Наприклад, антагоністи рецепторів ангіотензину виявилися більш ефективними у профілактиці інсульту, ніж β-блокатори (LIFE, 2002) або звичайні засоби терапії (SCOPE, 2003), особливо у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка або літніх осіб; тiazидові діуретики, окремо або в комбінації, можуть бути більш корисними, ніж інші препарати, у профілактиці застійної серцевої недостатності (INSIGHT, 2000; ALLHAT, 2002); інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину сповільнювали процес погіршення функції нирок при діабетичній і недіабетичній нефропатії (RENAAL, 2001; IDNT, 2001; AASK, 2002); антагоністи рецепторів ангіотензину виявилися більш ефективними,

Таблиця 7.  
Показання і протипоказання  
для найважливіших класів антигіпертензивних засобів

Клас	Стани на користь використання	Протипоказання	
		Обов'язкові	Можливі
Діуретики (тіазидові)	Застійна серцева недостатність; гіпертензія в літньому віці; ізольована систолічна гіпертензія; гіпертензія в осіб африканського походження	Подагра	Вагітність
Діуретики (петлеві)	Ниркова недостатність; застійна серцева недостатність		
Діуретики (антагоністи альдостерону)	Застійна серцева недостатність; після інфаркту міокарда	Ниркова недостатність; гіперкаліємія	
β-блокатори	Стенокардія; після інфаркту міокарда; застійна серцева недостатність (титрування дози); вагітність; тахіаритмії	Астма; хронічне обструктивне захворювання легень; атріовентрикулярна блокада 2-го або 3-го ступеня	Периферичне судинне захворювання; нетолерантність до глюкози; атлети та фізично активні пацієнти
Антагоністи кальцію (дигідропіридини)	Гіпертензія в літньому віці; ізольована систолічна гіпертензія; стенокардія; периферичне судинне захворювання; атеросклероз сонних артерій; вагітність		Тахіаритмії; застійна серцева недостатність
Антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем)	Стенокардія; атеросклероз сонних артерій; суправентрикулярна тахікардія	Атріовентрикулярна блокада 2-го або 3-го ступеня; застійна серцева недостатність	
Інгібітори АПФ	Застійна серцева недостатність; дисфункції лівого шлуночка; після інфаркту міокарда; недіабетична нефропатія; нефропатія при цукровому діабеті 1-го типу; протеїнурія	Вагітність; гіперкаліємія; білатеральний стеноз ниркових артерій	
Антагоністи рецепторів ангіотензину II	Нефропатія при цукровому діабеті 2-го типу; діабетична мікроальбумінурія; протеїнурія; гіпертрофія лівого шлуночка; кашель на фоні застосування інгібіторів АПФ	Вагітність; гіперкаліємія; білатеральний стеноз ниркових артерій	
β-блокатори	Доброякісна гіперплазія простати; гіперліпідемія	Ортостатична гіпотензія	Застійна серцева недостатність

ніж  $\beta$ -блокатори, для регресу гіпертрофії лівого шлуночка (LIFE, 2002); антагоністи кальцію виявилися більш ефективними, ніж діуретики (MIDAS, 1996; VHAS, 1998; Simon A. et al., 2001) і  $\beta$ -блокатори (ELSA, 2001), а інгібітори АПФ — ніж діуретики (PHYLLIS, 2003), у сповільненні прогресування атеросклерозу сонних артерій. Уре-штї-решт, препарати не є однаковими щодо побічних розладів, особливо в окремих пацієнтів, і віддавання пацієнтом переваги якомусь із них є важливим елементом забезпечення піддатливості до терапії та її успіху.

Отже, можна зробити висновок, що основні класи антигіпертензивних засобів: діуретики,  $\beta$ -блокатори, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину — підходять для початку та продовження антигіпертензивної терапії. Хоча припинення єдиного дослідження з застосуванням  $\alpha$ -блокатора — гілки доксазозину в дослідженні ALLHAT (2002) — піддавали критиці, докази на користь терапії  $\alpha$ -блокаторами є більш обмеженими, ніж докази переваг інших антигіпертензивних засобів. Утім,  $\alpha$ -блокатори також можуть розглядатися як можливі засоби лікування, особливо для комбінованої терапії. Корисними компонентами комбінованої терапії можуть бути препарати центральної дії, агоністи  $\alpha_2$ -адренорецепторів і модулятори I<sub>1</sub>-імідазолінових рецепторів. Акцент на встановленні класу препаратів, які треба застосовувати першими, є очевидно застарілим через розуміння необхідності використання двох або більше препаратів у комбінації в більшості пацієнтів, особливо в тих із них, хто має вищі початкові показники АТ, ураження органів-мішеней або асоційовані захворювання, з метою досягнення цільового АТ.

У межах діапазону доступних засобів на вибір препаратів будуть впливати багато факторів, у тому числі:

1. Попередній сприятливий або несприятливий досвід використання окремим пацієнтом певного класу антигіпертензивних засобів.

2. Вартість препаратів для окремого пацієнта або того, хто забезпечує охорону здоров'я, хоча міркування вартості не повинні домінувати над міркуваннями ефективності і переносимості в будь-якого окремого пацієнта.

3. Профіль серцево-судинного ризику в окремого пацієнта.

4. Наявність уражень органів-мішеней, клінічно вираженого серцево-судинного захворювання, захворювання нирок або цукрового діабету.

5. Наявність інших супутніх розладів, які можуть сприяти або обмежувати застосування окремого класу антигіпертензивних засобів.

6. Можливість взаємодій ліків, які використовуються для лікування інших станів.

Лікар повинен здійснювати вибір препаратів у конкретного пацієнта, беручи до уваги всі фактори, а також переважний вибір самого пацієнта. Показання і протипоказання для застосування певних класів препаратів наведені в таблиці 7, а особливості терапевтичних підходів при певних станах обговорюються у наступному розділі.

Підготував *Олег Жарінов*

Закінчення в наступному числі журналу