

ЧУРСИНА Т.Я.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

МИХАЛЕВ К.А.

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев

## «ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЛАБИРИНТ», ИЛИ ПОИСКИ ОПТИМАЛЬНОЙ КОМБИНАЦИИ

**Резюме.** В статье рассматривается вопрос рационального выбора комбинации гипотензивных препаратов для лечения пациентов с артериальной гипертензией. Уделяется внимание преимуществам комбинированного препарата Энеас, в состав которого входит ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл и блокатор кальциевых каналов нитрендипин.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная терапия, Энеас.

В условиях современного фармацевтического рынка, наполненного огромным количеством разнообразнейших лекарственных форм, врач, назначающий фармакотерапию при той или иной патологии, должен прежде всего владеть навыками рационального выбора лекарств, отдавая предпочтение препарату, наиболее приемлемому для конкретного больного.

Среди факторов, влияющих на выбор лекарственного средства, — знание и привычки врача, недостаток времени на тщательное обследование больного, отсутствие достоверной информации о лекарственном средстве, финансовые затруднения у пациента, давление пациента на врача и т.д.

Сложность выбора лекарства требует от специалиста глубоких знаний как современных и постоянно развивающихся, дополняемых и уточняемых фармакологических концепций, так и основ клинической фармакологии, формирующих навыки фармакологического мышления у постели больного. В качестве примера подобного процесса попробуем представить назначение антигипертензивного препарата пациенту пожилого возраста с изолированной систолической артериальной гипертензией (АГ) 2-й степени, метаболическим синдромом, начальными проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии, страхом перед инсультом вследствие отягощенного по этому заболеванию семейного анамнеза, недостаточной приверженностью к назначенной терапии амлодипином (в том числе из-за появления отека на стопах и голенях).

Необходимость снижения артериального давления (АД) до целевых значений с целью улучшения прогноза (прежде всего уменьшения риска развития инсульта, прогрессирования явлений энцефалопатии) не вызывает сомнения. При этом необходимо помнить, что у больных пожилого возраста добиваться постепенного снижения АД до целевых значений следует особенно осторожно. Количество назначаемых препаратов зависит от исходной величины АД и сопутствующих заболеваний. Известные

трудности в ведении гипертензивных пациентов связаны с одновременным существованием у одного и того же больного нескольких механизмов подъема АД, наличием феномена ускользания гипотензивного эффекта в условиях длительной монотерапии, сопутствующей патологии, которая вносит коррективы в проводимую фармакотерапию [1, 10, 13, 16, 21, 53, 61].

Определению оптимального препарата для стартовой терапии посвящено множество исследований, однако в большинстве случаев для достижения целевых значений АД пациенту требуется несколько препаратов, т.е. проведение комбинированной терапии [28, 34].

При АГ 1-й степени и отсутствии сердечно-сосудистых осложнений возможно достижение целевого АД на фоне монотерапии примерно у 50 % больных. В действующих международных и отечественных рекомендациях по ведению пациентов с АГ отмечается, что в случае неэффективности монотерапии не следует увеличивать дозу одного препарата до максимальной, поскольку это повышает вероятность побочных эффектов [2, 15, 54, 56].

При АГ 2-й и 3-й степеней и наличии поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, сахарного диабета (СД), метаболического синдрома в большинстве случаев может потребоваться комбинация из 2 или 3 препаратов. Добавление второго препарата в 5 раз повышает эффективность антигипертензивной терапии по сравнению с удвоением дозы при монотерапии [34].

Наличие вышперечисленных клинических ситуаций, как и сопутствующих заболеваний, при которых необходимо назначение или ограничение применения антигипертензивных препаратов различных классов, предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты различных групп, вероятность взаимодействия с лекарствами, назначенными пациенту по другим поводам, должны быть проанализированы и учтены при составлении программы комбинированной фармакотерапии [3, 22].

Рациональное комбинирование основано на взаимодействии лекарственных средств, повышающем эффективность и безопасность фармакотерапии. Общими требованиями, предъявляемыми к комбинированному применению антигипертензивных препаратов, являются следующие:

- назначение средств различных классов с разным механизмом действия;

- отсутствие у данных лекарственных препаратов и их метаболитов отношений антагонизма, возможности ухудшения состояния органов-мишеней и усугубления факторов риска;

- отсутствие однотипных побочных эффектов.

Нерационально комбинирование препаратов с одинаковым механизмом действия, так как в этом случае прежде всего возрастает вероятность потенцирования компенсаторных механизмов повышения АД.

Клиническая значимость комбинированной антигипертензивной терапии определяется ее большей результативностью (возможностью получить более высокую или по крайней мере эквивалентную препаратам первой линии лечения артериальной гипертензии эффективность), уменьшением дозозависимых побочных действий вследствие снижения дозы компонентов [13, 20, 22, 28, 44].

Широкие эпидемиологические исследования последних лет демонстрируют возрастающую потребность в одновременном применении двух и более антигипертензивных препаратов для достижения адекватного контроля АД без ухудшения качества жизни. Назначение комбинаций имеет безусловное преимущество у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, для которых важен ранний контроль АД. Сочетание 2 препаратов разных классов, обеспечивая снижение АД на дополнительные 5–9 мм рт.ст., уменьшает риск коронарных нарушений на 40 % и снижает риск инсульта на 54 % [4, 29].

К разряду наиболее рациональных и высокоэффективных относится комбинация блокатора кальциевых каналов (БКК) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Современные БКК и ИАПФ, предотвращая развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, эндотелиальной дисфункции, ремоделирования сосудов, обладая антиатеросклеротическим действием, находят применение как наиболее предпочтительные препараты в любой точке сердечно-сосудистого континуума. Данные препараты уменьшают степень протеинурии и предотвращают прогрессирование почечно-паренхиматозных заболеваний, могут назначаться больным сахарным диабетом и метаболическим синдромом, ожирением, с высоким уровнем липопротеинов низкой плотности, так как не оказывают неблагоприятного действия на углеводный и липидный обмен в отличие от комбинации, содержащей β-адреноблокаторы (ББ) или диуретики [6, 8, 9, 11, 19–22, 26, 36, 37, 57, 58].

БКК рекомендованы к применению у больных пожилого возраста с АГ (как правило, изолированной систолической (ИСГ)). Результаты Framingham Study, в том числе оценивающего воздействие систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в качестве факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), продемонстри-

ровали, что САД является основным определяющим фактором сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. Все клинические явления, связанные с ССЗ, включая коронарное заболевание сердца, инсульт, болезнь периферических артерий и сердечную недостаточность, более тесно связаны с САД, чем с ДАД, в любом возрасте у обоих полов. После 50 лет САД выше 140 мм рт.ст. является более высоким фактором сердечно-сосудистого риска, чем высокое ДАД. Не опровергая факта важности контроля и САД, и ДАД, отраженного во всех международных рекомендациях по лечению АГ, хочется подчеркнуть, что достижение целевых значений САД играет особенно важную эпидемиологическую роль для пациентов обоих полов в возрасте старше 50–55 лет [15, 16, 38, 54, 56, 59].

Комбинированное применение антигипертензивных препаратов из класса БКК и ИАПФ оказывает благоприятное влияние на прогноз заболевания в целом. Клинические исследования показали более выраженное преимущество данной комбинации для снижения риска смертности в результате сердечно-сосудистых нарушений в сравнении с другими комбинациями, в частности ББ + диуретик (ASCOT) [45], ИАПФ + диуретик (ACCOMPLISH) [48].

Результаты исследования ACCOMPLISH продемонстрировали более высокую эффективность комбинированной терапии с применением ингибиторов АПФ и БКК по сравнению с эффективностью комбинации фиксированных доз с применением ИАПФ и мочегонного средства в отношении сокращения частоты возникновения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (уменьшение на 20 %), а также понижения АД [18, 48].

В комбинации с ИАПФ препараты из группы БКК получили возможность продемонстрировать всю «палитру» своих фармакодинамических возможностей [5, 7, 33, 39, 43].

В виде монотерапии БКК, обладая выраженным вазодилатирующим действием и эффективно снижая САД и ДАД, у многих больных вызывают такие неблагоприятные побочные действия, как тахикардия и отеки нижних конечностей. Препараты обоих классов при сочетанном применении приводят к аддитивному и синергичному снижению АД. Но при этом ИАПФ, потенцируя антигипертензивный эффект БКК, препятствуют возникновению отеков и тахикардии, связанных с БКК, вследствие модуляции контррегулирующих (антагонистических) механизмов. Расширяя посткапиллярные венулы и снижая повышенное гидростатическое давление в капиллярах, обусловленное дилатацией прекапиллярных артериол на фоне применения препаратов из группы блокаторов медленных кальциевых каналов, ИАПФ уменьшают выраженность отечного синдрома. Снижая уровень ангиотензина II, эти препараты подавляют силу контррегуляторного симпатического рефлекса (высвобождение норадреналина и повышение центральной симпатической активности), тем самым уменьшая тахикардию, вызванную вазодилатацией [14, 21, 22, 64].

Таким образом, анализируемое сочетание демонстрирует главные качества рациональной комбинации: повышение эффективности и безопасности терапии.

Однако при этом остается главный для врача и пациента вопрос: в каком же дозовом соотношении должны находиться «участники» комбинации, чтобы обеспечить контроль АД у пациента и способствовать максимальной комплаентности вследствие удобства приема и минимизации побочных эффектов? Безусловно, для реализации этих условий в повседневной клинической практике возрастает значение комбинированных лекарственных форм с фиксированной дозой каждого из компонентов комбинации, так как все стратегии прогрессивного подбора дозы в свободной комбинации требуют определенного времени: «шаги» титрования (промежутки между отдельными сменами дозы препарата(ов)) могут длиться 2–3 недели. К недостаткам свободных комбинаций относится также отсутствие исследований в области возможного фармакокинетического взаимодействия (важно иметь информацию об отсутствии такого взаимодействия для уверенности в том, что комбинация сможет контролировать АД в течение 24 часов) и дозировок. Применяемые дозы препаратов не всегда оказываются наиболее действующими, что влияет на эффективность (не достигается наилучший возможный результат) и безопасность (более высокий риск возникновения побочных эффектов вследствие применения максимальных доз каждого компонента).

Различные режимы применения каждого компонента в свободной комбинации могут ухудшить соблюдение общей схемы лечения. Увеличение количества таблеток, принимаемых в сутки, понижает приверженность к терапии. Более высокими являются расходы на лечение и административные затраты для врачей по сравнению с комбинациями фиксированных доз.

Комбинации фиксированных доз (одна таблетка в день) сокращают количество таблеток, которые пациент должен принимать ежедневно, что способствует соблюдению схемы лечения, достижению целевых значений АД и понижению сердечно-сосудистого риска, а также являются хорошим выбором для пациентов, которым необходим прием 3–4 препаратов (лекарственно-устойчивая АГ) [13, 15, 16, 20, 22, 28].

Яркой иллюстрацией выхода из «фармакологического лабиринта» создания комбинированного препарата с фиксированной дозой представителя класса БКК нитрендипина и ИАПФ эналаприла является история создания препарата, известного под названием Энеас.

Выбор ИАПФ эналаприла и БКК нитрендипина для этой комбинации основан на результатах исследования Syst-Eur.

Syst-Eur — это многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, проведенное с участием более 6000 пожилых пациентов с ИСГ. Пациенты были рандомизированы на получение плацебо или активного лечения, основанного на приеме нитрендипина, с возможным добавлением эналаприла или гидрохлортиазида. Средняя доза нитрендипина и эналаприла в исследовании Syst-Eur составила 28 и 13,5 мг соответственно. Средний период последующего наблюдения составил 2 года, а основной конечной точкой был инсульт (фатальный и нефатальный). Дополнительными конеч-

ными точками являлись фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события.

Первые результаты были опубликованы в 1997 г., затем последующие данные (до 2002 г.) продемонстрировали клиническую эффективность приема нитрендипина с возможным добавлением эналаприла или гидрохлортиазида, со значительным понижением риска возникновения инсульта (42 %) и развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (31 %) (инсульт + сердечно-сосудистые события) [46, 51, 60].

В рамках исследования Syst-Eur было инициировано изучение еще одного важного вопроса: способности антигипертензивной терапии снижать частоту развития сосудистой деменции, так как ИСГ и деменция часто встречаются у лиц преклонного возраста.

2800 пациентов с АГ были рандомизированы на две группы — принимавших БКК нитрендипин и плацебо. Снижение риска деменции на 55 % в группе активной терапии (с 7,4 до 3,3 случая на 100 больных в год) стало одним из основных результатов исследования. В абсолютных цифрах это означает, что лечение 1000 пациентов в течение 5 лет позволяет предотвратить 19 случаев деменции. Данный эффект касался в равной степени болезни Альцгеймера и постинсультной деменции [49, 62]. В связи с этим было высказано предположение, что БКК способны осуществлять церебропротективные функции не только за счет снижения АД, что подтверждено и в других работах [12, 23, 41]. В настоящее время доказано, что, независимо от этиологии, снижение АД сопровождается уменьшением риска деменции [17, 25, 27, 40–42, 52, 62, 63].

При разработке препарата Энеас тщательно анализировались различные варианты соотношения доз нитрендипина и эналаприла для обнаружения дозировки, обладающей наилучшим соотношением эффективности и безопасности, в дополнение к хорошему профилю переносимости при приеме в виде свободной комбинации.

Было проведено двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование с факториальным дизайном «4 × 4», в параллельных группах, при участии 414 пациентов с АГ 1–2-й степени.

Пациенты получили 16 схем лечения — комбинация 3 повышающихся доз эналаприла (5, 10 и 20 мг), 3 повышающихся доз нитрендипина (5, 10 и 20 мг) и плацебо эналаприла и нитрендипина, принимаемых в виде монотерапии или в виде свободной комбинации. Все схемы лечения сравнивались с контрольной группой, получающей эналаприл или нитрендипин в виде монотерапии, в той же дозе, в которой пациенты принимали препарат в комбинированном лечении. Длительность исследования составила 3 месяца.

Комбинация «эналаприл 10 мг + нитрендипин 20 мг» продемонстрировала наилучшее соотношение антигипертензивных дозы/действия. Среднее понижение ДАД составило 14,25 мм рт.ст., САД — 16,90 мм рт.ст., и средний показатель ответа пациента составил 70,8 %.

Особое внимание было уделено тому факту, что эти дозы очень похожи на средние дозы эналаприла и нитрендипина, использованные в исследовании Syst-Eur,



что доказывает значительное понижение степени риска инсульта и сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов с АГ [47].

Последующие исследования фиксированных доз нитрендипина и эналаприла были посвящены сравнению антигипертензивного действия препарата Энеас с приемом эналаприла или нитрендипина в виде монотерапии. В результате объединенного анализа двух фаз исследования было установлено, что прием Энеаса продемонстрировал:

- среднее понижение САД было более значительным, чем при приеме эналаприла или нитрендипина в виде монотерапии (средняя разница 2,25 мм рт.ст.; 10,9 мм рт.ст. по сравнению с 8,6 мм рт.ст. соответственно);

- среднее понижение ДАД было более значительным, чем при приеме эналаприла или нитрендипина в виде монотерапии (средняя разница 2,42 мм рт.ст.; 8,3 мм рт.ст. по сравнению с 5,9 мм рт.ст. соответственно);

- показатель пациентов, ответивших на лечение в отношении САД (САД < 140 мм рт.ст. или понижение более чем на 20 мм рт.ст.), был на 11,2 % выше в группе, принимавшей Энеас, чем в группе, принимавшей эналаприл или нитрендипин в виде монотерапии;

- показатель пациентов, ответивших на лечение в отношении ДАД (ДАД < 90 мм рт.ст. или понижение более чем на 10 мм рт.ст.), был на 14,3 % выше в группе, принимавшей Энеас, чем в группе, принимавшей эналаприл или нитрендипин в виде монотерапии;

- показатель пациентов, ответивших на лечение в отношении ДАД/САД (понижение до < 140/90 мм рт.ст. или понижение более чем на 20/10 мм рт.ст.), был на 13,5 % выше в группе, принимавшей Энеас, чем в группе, принимавшей эналаприл или нитрендипин в виде монотерапии [55].

В ходе последующих этапов разработки Энеас продемонстрировал антигипертензивную эффективность, подобную эффективности комбинации фиксированных доз «лозартан + гидрохлортиазид», что было оценено с помощью амбулаторного мониторинга АД и изучения соотношения Т/Р.

Соотношение Т/Р (Т/Р ratio), происходящее от слов *trough* (минимальный) и *peak* (максимальный), — показатель антигипертензивной эффективности в течение 24 часов, что имеет большое значение для обоснования приема препарата один раз в день. Антигипертензивный препарат можно принимать один раз в день, если он сохраняет не менее 50 % антигипертензивной эффективности в момент *trough* по сравнению с моментом *peak*. Поэтому антигипертензивные препараты, продемонстрировавшие соотношение Т/Р > 0,05 (> 50 %), можно принимать один раз в день [24].

Энеас продемонстрировал соотношение Т/Р, составляющее 90 %, что обеспечивает антигипертензивное действие в течение 24 часов при приеме один раз в день.

При этом применение Энеаса продемонстрировало значительно более высокий показатель контроля САД, чем комбинации лозартана и гидрохлортиазида [30].

Не менее важной частью общей программы исследований с препаратом Энеас было проведение многоцен-

трового рандомизированного двойного слепого клинического исследования EN-VIDA в 2 параллельных группах, изучавшего эффективность и безопасность Энеаса и нарастающих доз амлодипина (5–10 мг/сутки) в виде монотерапии. В исследовании участвовали 245 пациентов с АГ 1–2-й степени, у которых прием 5 мг/сутки амлодипина в виде монотерапии не контролировал АД должным образом. Длительность лечения составила 12 недель.

Результаты исследования EN-VIDA продемонстрировали, что у пациентов, которые не достигли должного контроля при приеме БКК в низких дозах в виде монотерапии, переход на комбинацию фиксированных доз ингибитора АПФ + БКК (как Энеас) является таким же эффективным, как и повышение дозы БКК в два раза в монотерапии.

Однако пациенты с удвоенной дозой БКК в виде монотерапии продемонстрировали неблагоприятный профиль переносимости по сравнению с пациентами, принимавшими Энеас, у которых частота возникновения нежелательных явлений была в два раза ниже [31].

Три наблюдательных постмаркетинговых исследования IV фазы с Энеасом в Испании, Германии, Австрии по эффективности, безопасности и экономической целесообразности позволили сделать вывод о том, что препарат является вариантом осуществления эффективной стратегии контроля АД у пациентов, нуждающихся в сочетанной терапии.

Важно отметить антигипертензивную эффективность Энеаса через 3 месяца после лечения, что привело к значительному среднему понижению САД и ДАД. Это понижение подтвердило клиническую значимость Энеаса при лечении АГ для достижения контроля целевого АД и для снижения сердечно-сосудистого риска.

Частота возникновения нежелательных явлений была одинаковой в исследованиях в Испании и Австрии, а в Германии была зарегистрирована более низкая частота возникновения нежелательных явлений, что связывают с более высоким процентным соотношением пациентов, ранее принимавших нитрендипин в виде монотерапии, в немецкой популяции.

Результаты фармакоэкономического исследования в этих странах в целом продемонстрировали, что при приеме комбинации в виде препарата Энеас соотношение «стоимость/эффективность» является самым низким. Это указывает на то, что стоимость комбинированной терапии для каждого пациента, достигшего контроля АД, ниже, чем стоимость других вариантов лечения [32].

Проводя комбинированную антигипертензивную терапию или расширяя медикаментозный арсенал за счет включения средств иной направленности действия, следует принимать во внимание возможную модификацию действия антигипертензивных препаратов под влиянием других соединений, пищи, возраста, функционального состояния органов элиминации.

Оба компонента препарата Энеас (эналаприл и нитрендипин) быстро всасываются после перорального приема. Биодоступность компонентов составляет 60 и 88 % принятой дозы. Максимальная концентрация достигается через 3–4 часа и 1–3 часа соответственно. Раз-

ница в достижении максимальной концентрации связана с тем, что эналаприл — неактивная форма лекарства. Это означает, что он не обладает гипотензивным действием в той форме, в которой вводится в организм. Однако после всасывания эналаприл быстро метаболизируется в активную форму — эналаприлат, являющийся сильнодействующим ИАПФ.

Нитрендипин — активная форма лекарства, поэтому проявляет гипотензивное действие сразу же после всасывания. Перед стадией выведения он претерпевает значительный метаболизм в печени (катализируется цитохромом P<sub>450</sub>). В результате этого с мочой выводятся 4 основных неактивных метаболита. Эналаприл выводится главным образом с мочой, а неактивные метаболиты нитрендипина выводятся с мочой и через желчные пути с калом.

Особенности выведения компонентов препарата Энеас требуют коррекции дозы в сторону уменьшения у пациентов с тяжелым заболеванием печени и почек. У пациентов с хронической почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (клиренс креатинина > 30 мл/мин; сывороточный креатинин менее 352 мкмоль/л) нет необходимости корректировать дозу препарата. У пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью рекомендованная начальная доза эналаприла составляет 2,5 мг (необходимо учитывать, что препарат противопоказан при клиренсе креатинина < 10 мл/мин). У пациентов с хроническим заболеванием печени рекомендованная начальная доза нитрендипина составляет 5–10 мг. Важным по клинической значимости фактом в контексте обсуждаемой проблемы контроля ИСГ у пожилых больных является отсутствие необходимости в корректировке доз Энеаса у этой категории пациентов [22, 35].

Анализ клинико-фармакологических особенностей препарата Энеас с содержанием фиксированных доз БКК нитрендипина и ИАПФ эналаприла для проведения комбинированной терапии в конце пройденного «фармакологического лабиринта» позволяет обрисовать «профиль пациента», являющегося кандидатом для назначения этого лекарственного средства:

- пациенты с АГ, не контролируемой с помощью монотерапии в высоких дозах или любой другой комбинацией препаратов;

- пациенты с АД 160/90 мм рт.ст. или с высоким/очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, нуждающиеся в быстром снижении АД (начальное лечение);

- пациенты с АГ и СД или болезнью почек, которым строго необходимо поддерживать АД на определенном уровне;

- пожилые пациенты с ИСГ (преимущество доказано в исследовании Syst-Eur);

- пациенты с повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности или метаболическим синдромом, которым, безусловно, полезна фиксированная комбинация с нейтральным метаболическим профилем.

Таким образом, проведенное масштабное многоплановое исследование возможностей и места фиксированной комбинации эналаприла и нитрендипина в

терапии АГ и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений значительно облегчило задачу врача, выбирающего оптимальную антигипертензивную комбинацию препаратов для проведения терапии пациенту, клиническая ситуация которого была обозначена выше. По большинству параметров он является именно тем пациентом, у которого реально можно достичь целевых значений АД и улучшить прогноз, прежде всего предупреждая развитие инсульта и сосудистой деменции, с помощью препарата с фиксированной дозой БКК и ИАПФ Энеас.

## Список литературы

1. Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста: особенности патогенеза и лечения / Д.В. Преображенский, Е.В. Колпакова, А.В. Маренич [и др.] // *Справочник поликлинического врача*. — 2006. — № 6. — С. 20–26.
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Свіщенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Л.М. [та ін.]. — К., 2012. — 129 с.
3. Бороян Р.Г. Клиническая фармакология. Психиатрия, неврология, эндокринология, ревматология / Р.Г. Бороян. — М.: Медицинское информационное агентство, 2001. — 422 с.
4. Верткин А.Л. Лечение артериальной гипертензии: комбинация лекарственных средств и комбинированные препараты / Верткин А.Л., Тополянский А.В. // *Русский медицинский журнал*. — 2010. — № 18. — С. 708–710.
5. Возможности комбинированной терапии ингибиторами АПФ и дигидропиридиновыми антагонистами кальция / О.Д. Остроумова, И.И. Шапошник, Н.Л. Ролик [и др.] // *Український медичний часопис*. — 2006. — № 1. — С. 41–48.
6. Карпов Ю.А. Комбинированная терапия как стартовое лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа / Ю.А. Карпов // *Русский медицинский журнал*. — 2009. — № 18. — С. 1182–1187.
7. Колесник Т.В. Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии: Антагонисты кальция и ингибиторы АПФ / Т.В. Колесник // *Медицина неотложных состояний*. — 2006. — № 2. — С. 42–50.
8. Конради А.О. Рациональный выбор ингибитора АПФ с позиций нефропротекции / А.О. Конради // *Consilium medicum*. — 2004. — № 4. — С. 177–180.
9. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів / Мітченко О.І., Корпачев В.В., Багрій А.Е. [та ін.]. — К., 2009. — 40 с.
10. Результаты многоцентровых исследований по лечению артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста / А.И. Мартынов, О.Д. Остроумова [и др.] // *Кардиология*. — 2000. — № 3. — С. 61–67.
11. Сиренко Ю.Н. Дигидропиридиновые антагонисты кальция — новый резерв снижения риска осложнений при артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия*. — 2010. — № 1. — С. 47–52.
12. Сиренко Ю.Н. Стратегия профилактики инсультов у пациентов с артериальной гипертензией: ведущая роль блокаторов кальциевых каналов / Ю.Н. Сиренко, М.Н. Селюк // *Внутрішня медицина*. — 2008. — № 1. — С. 11–14.

13. Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю.М. Сиренко. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. — 384 с.
14. Сторожаків Г.И. Артеріальна гіпертензія і супутні захворювання / Г.И. Сторожаків, О.П. Шевченко, Е.А. Праскурничий. — М.: Реафарм, 2006. — 112 с.
15. 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) / G. Mancia, G. Backer, A. Dominiczak [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 1462-1536.
16. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents / S. Aronow, J. Fleg, C. Pepine [et al.] // *Circulation.* — 2011. — Vol. 123. — P. 2434-2506.
17. Antihypertensive treatment may have reduced the rate of dementia in older patients with isolated systolic hypertension / F. Forette, M. Seux, J. Staessen [et al.] // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 1347-1351.
18. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients / K. Jamerson, A. Weber, G. Bakris [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* — 2008. — Vol. 359. — P. 2417-2428.
19. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study / J.C. Peterson, S. Adler, J.M. Burkart [et al.] // *Annals of Internal Medicine.* — 1995. — Vol. 123. — P. 754-762.
20. Blumenthal R. Preventive cardiology: Companion to Braunwald's Heart Disease / Blumenthal R., Foody J., Wong N. — Saunders, 2011. — 632 p.
21. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine / Bonow R., Mann D., Zipes D., Libby P. — Saunders, 2011. — 2136 p.
22. Brunton L. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / L. Brunton, B. Chabner, B. Knollman. — McGraw-Hill, 2011. — 1808 p.
23. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension / N. Chen, M. Zhou, M. Yang [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2010, Issue 8. — CD003654.
24. Calculation of trough:peak ratio of antihypertensive treatment from ambulatory blood pressure: methodological aspects / S. Omboni, G. Parati, A. Zanchetti, G. Mancia // *Journal of Hypertension.* — 1995. — Vol. 13. — P. 1105-1112.
25. Chui H. Vascular cognitive impairment: today and tomorrow / H. Chui // *Alzheimer's Dement.* — 2006. — Vol. 3. — P. 185-194.
26. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. National Kidney Foundation // *American Journal of Kidney Diseases.* — 2007. — Vol. 49. — Suppl. 2. — P. 1-180.
27. Cognitive decline and low blood pressure: the other side of the coin / S. Maule, M. Caserta, C. Bertello [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension.* — 2008. — Vol. 30. — P. 711-719.
28. Combination therapy in hypertension / A. Gradman, J. Basile, B. Carter, G. Bakris // *Journal of the American Society of Hypertension.* — 2010. — Vol. 4. — P. 42-50.
29. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials / D. Wald, M. Law, J. Morris [et al.] // *The American Journal of Medicine.* — Vol. 122. — P. 290-300.
30. Comparison of the antihypertensive effects of the fixed dose combination enalapril 10 mg/nitrendipine 20 mg vs losartan 50 mg/ hydrochlorothiazide 12.5 mg, assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring, in essential hypertensive patients / A. de la Sierra, B. Gil-Extremuera, C. Calvo [et al.] // *Journal of Human Hypertension.* — 2004. — Vol. 18. — P. 215-222.
31. Double blind study of the efficacy and safety of the fixed dose combination of enalapril 10 mg/nitrendipine 20 mg versus the increase of amlodipine dose in essential hypertensive patients not controlled with amlodipine 5 mg / R. Marin-Iranzo, A. de la Sierra-Iserte, A. Roca-Cusachs [et al.] // *Revista Clinica Espanola.* — 2005. — Vol. 205. — P. 418-424.
32. Effectiveness and tolerability of fixed-dose combination enalapril plus nitrendipine in hypertensive patients: results of the 3-month observational, post-marketing, multicentre, prospective CENIT study / A. de la Sierra, A. Roca-Cusachs, J. Reden [et al.] // *Clinical Drug Investigation.* — 2009. — Vol. 29. — P. 459-469.
33. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration / B. Neal, S. MacMahon, N. Chapman [et al.] // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 1955-1964.
34. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial / L. Hansson, A. Zanchetti, S. Carruthers [et al.] // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 1755-1762.
35. Enalapril monograph [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.drugs.com/monograph/enalaprilat-enalapril-maleate.html>.
36. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin-induced cardiovascular disorders / S.K. Wattanapitayakul, D.M. Weinstein, B.J. Holycross, J.A. Bauer // *FASEB Journal.* — 2000. — Vol. 14. — Suppl. 2. — P. 271-278.
37. Expert Consensus Document on Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Cardiovascular Disease / J. Lopez-Sendon, K. Swedberg, J. McMurray [et al.] // *European Heart Journal.* — 2004. — Vol. 25. — P. 1454-1470.
38. Heart Disease and Stroke Statistics — 2012 Update: A Report from the American Heart Association / V. Roger, A. Go, D. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation.* — 2012. — Vol. 125. — P. 2-220.
39. Holzgreve H. Combination of calcium antagonists and ACE inhibitors in hypertension / H. Holzgreve // *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* — 1997. — Vol. 30 (Suppl. 1). — S24-S29.
40. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment / C. Reitz, M. Tang, J. Manly [et al.] // *Archives of Neurology.* — 2007. — Vol. 64. — P. 1734-1740.
41. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults / M. Prince, A. Bird, R. Blizard, A. Mann // *BMJ.* — 1996. — Vol. 312. — P. 801-805.
42. Kennelly S. Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword / S. Kennelly, B. Lawlor, R. Kenny // *Aging Clinical and Experimental Research.* — 2009. — Vol. 8. — P. 61-70.
43. Menard J. Calcium antagonists — ACE inhibitors combination therapy: objectives and methodology of clinical development / J. Menard, M. Bellet // *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* — 1993. — Vol. 21 (Suppl. 2). — S49-S54.
44. Messerli F. Combinations in the treatment of hypertension: ACE inhibitors and calcium antagonists / F. Messerli // *American Journal of Hypertension.* — 1999. — Vol. 12. — S86-S90.



45. Meurin P. The ASCOT trial: clarifying the role of ACE inhibition in the reduction of cardiovascular events in patients with hypertension / P. Meurin // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. — 2006. — Vol. 6. — P. 327-334.
46. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the systolic hypertension in Europe trial / L. Thijs, T. Richart, P. de Leeuw [et al.] // *Journal of Hypertension*. — 2010. — Vol. 28. — P. 865-874.
47. Nitrendipine and enalapril combination therapy in mild to moderate hypertension: assessment of dose-response relationship by a clinical trial of factorial design / A. Roca-Cusachs, F. Torres, M. Horas [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. — 2001. — Vol. 38. — P. 840-849.
48. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study / S. Kjeldsen, K. Jamerson, G. Bakris [et al.] // *Blood Pressure*. — 2008. — Vol. 17. — P. 7-17.
49. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial / F. Forette, M. Seux, J. Staessen [et al.] // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 1347-1351.
50. Qiu C. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia / C. Qiu, B. Winblad, L. Fratiglioni // *The Lancet Neurology*. — 2005. — Vol. 4. — P. 487-499.
51. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators / J. Staessen, R. Fagard, L. Thijs [et al.] // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — P. 757-764.
52. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack / PROGRESS Collaborative Group // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 1033-1041.
53. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study / L. Hansson, L. Lindholm, T. Ekblom [et al.] // *Lancet*. — 1999. — Vol. 354. — P. 1751-1756.
54. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // *J. Hypertens*. — 2009. — Vol. 27. — P. 2121-2158.
55. Roca-Cusachs A. Efficacy of a fixed dose combination of enalapril/nitrendipine in patients not controlled with enalapril or nitrendipine monotherapy. Results of pooled analysis of two studies: ENEAS-1 and ENEAS-2 / A. Roca-Cusachs // *American Journal of Hypertension*. — 2002. — Vol. 15. — P. 48A (abstract).
56. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure / A. Chobanian, G. Bakris, H. Black [et al.] // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 42. — P. 1206-1252.
57. Staessen J. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis / J. Staessen, J. Wang, L. Thijs // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 1305-1315.
58. Standards of Medical Care in Diabetes — 2012. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35. — Suppl. 1. — P. 11-63.
59. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study / R. D'Agostino, P. Wolf, A. Belanger, W. Kannel // *Stroke*. — 1994. — Vol. 25. — P. 40-43.
60. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial phase 2: objectives, protocol, and initial progress / J. Gasowski, J. Staessen, H. Celis [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. — Vol. 13. — P. 135-145.
61. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine / Ed. by J. Camm, T. Luscher, P. Serruys. — N.Y.: Oxford University Press Inc., 2009. — 1424 p.
62. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study / F. Forette, M. Seux, J. Staessen [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. — 2002. — Vol. 162. — P. 2046-2052.
63. Vinyoles E. Cognitive function and blood pressure control in hypertensive patients over 60 years of age: COGNIPRES study / E. Vinyoles, M. de la Figuera, D. Gonzalez-Segura // *Current Medical Research and Opinion*. — 2008. — Vol. 24. — P. 3331-3339.
64. Weir M. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists / M. Weir, C. Rosenberger, J. Fink // *American Journal of Hypertension*. — 2001. — Vol. 14. — P. 963-968.

Получено 12.10.12 □

Чурсіна Т.Я.  
Буковинський державний медичний університет,  
м. Чернівці  
Михалев К.А.  
Державна наукова установа «Науково-практичний  
центр профілактичної й клінічної медицини»  
Державного управління справами, м. Київ

Chursina T.Ya.  
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi  
Mikhalev K.A.  
State Scientific Institution «Scientific  
and Practical Center of Preventive  
and Clinical Medicine»  
of State Administration, Kyiv, Ukraine

#### «ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЛАБІРИНТ», АБО ПОШУКИ ОПТИМАЛЬНОЇ КОМБІНАЦІЇ

**Резюме.** У статті розглядається питання раціонального вибору комбінації гіпотензивних препаратів для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Приділяється увага перевагам комбінованого препарату Енеас, до складу якого входять інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприл і блокатор кальцієвих каналів нітрендипін.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, Енеас.

#### «PHARMACOLOGICAL LABYRINTH», OR SEARCH FOR OPTIMAL COMBINATION

**Summary.** The article deals with the combination of rational choice of antihypertensive drugs in patients with hypertension. Attention is paid to the advantages of a combined preparation Eneas, which includes the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril and the calcium channel blocker nitrendipine.

**Key words:** hypertension, combination therapy, Eneas.