

ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

**на тему: «ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ»**

Виконав: студент денної форми навчання

спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

ПІБ: ХМІШ СААД

Керівник ПБ: КАЙДАШ СВІТЛАНА ПЕТРІВНА

Рецензент: ПІБ: к.фарм.н., доц. СОКОЛОВА К.В.

Рекомендовано до захисту:

протокол засідання кафедри

№ 17 від 2 червня 2025 р.

Завідувач кафедри

к.фарм.н., доц. Антон ЛЄВИХ

Захищено на засіданні ЕК

протокол №3 від «16»червня 2025 р.

Оцінка «задовільно» /120 / Е

(за національною шкалою/ за шкалою

ECTS/ бал)

Голова ЕК

к.фарм.н., доц. Антон ЛЄВИХ

Дніпро – 2025

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
Актуальність теми.....	3
Мета і завдання дослідження	3
Об'єкт і предмет дослідження.....	4
Методи дослідження.....	4
Структура роботи.....	4
Список умовних скорочень.....	5
Анотація.....	6
РОЗДІЛ 1. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ЗАХВОРЮВАННЯ.....	7
1.1. Визначення, класифікація та етіологія артеріальної гіпертензії.....	7
1.2. Патогенез і клінічні прояви.....	9
1.3. Наслідки і ускладнення артеріальної гіпертензії.....	12
1.4. Підходи до діагностики та контролю артеріального тиску.....	15
РОЗДІЛ 2. ФАРМАКОТЕРАПІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: МОНОТЕРАПІЯ ТА КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ	18
2.1. Основні групи антигіпертензивних препаратів.....	18
2.2. Показання до призначення комбінованої терапії.....	20
2.3. Побічні ефекти та безпека терапії.....	22
РОЗДІЛ 3. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ: ОГЛЯД КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	25
3.1. Сучасні рекомендації щодо комбінованої терапії (на основі національних та міжнародних протоколів).....	25
3.2. Переваги та недоліки комбінованих засобів у лікуванні гіпертензії.....	26
ВИСНОВКИ.....	28
Списки використаних джерел.....	29

ВСТУП

Актуальність теми

Артеріальна гіпертензія (АГ) вважається одним із найбільш поширених неінфекційних захворювань сьогодення, яке вражає серцево-судинну систему та характеризується стрімким та стійким підвищенням артеріального тиску, що асоціюється з високим ризиком інсультів, інфарктів, хронічної серцевої недостатності та ураженням органів-мішеней. За оцінками ВООЗ, на артеріальну гіпертензію страждає понад 1 мільярд людей у світі, і ця кількість постійно зростає. Попри наявність різних класів антигіпертензивних препаратів, ефективного контролю артеріального тиску досягає менше половини пацієнтів, що свідчить про необхідність удосконалення терапевтичних підходів. Використання комбінованих антигіпертензивних засобів, особливо фіксованих комбінацій, дозволяє впливати на різні патофізіологічні механізми розвитку гіпертензії, зменшує кількість прийомів ліків, покращує прихильність пацієнтів до лікування та підвищує загальну ефективність терапії.

Мета дослідження

Оцінити ефективність та доцільність застосування комбінованих антигіпертензивних засобів у лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Завдання дослідження:

1. Узагальнити сучасні уявлення про патогенез, класифікацію та клінічні особливості АГ.
2. Охарактеризувати основні групи антигіпертензивних препаратів і підходи до терапії.
3. Вивчити переваги й недоліки комбінованих засобів на основі літературних та клінічних даних.

4. Проаналізувати сучасні рекомендації щодо комбінованої терапії артеріальної гіпертензії.

5. Оцінити ефективність і безпеку застосування комбінованих засобів у практичній медицині.

Об'єкт і предмет дослідження

Лікування артеріальної гіпертензії монотерапією та комбінованою терапією. Комбіновані антигіпертензивні препарати та їхній вплив на рівень артеріального тиску, переносимість і комплаєнтність лікування.

Методи дослідження

Для написання роботи використано методи інформаційного пошуку, статті та книги. Для пошуку інформації у пошукову строку вводили ключові слова за темою дослідження (етіологія, механізм захворювання, діагностика, лікування, антигіпертензивні препарати та ін.) та аналізували отримані літературні джерела.

Структура роботи

Кваліфікаційна робота складається з 31 сторінки, вступу та 3 розділів аналізу літературних даних, включає анотацію, висновки, перелік умовних скорочень та список використаних джерел. Включає 7 таблиць. Кількість використаних джерел – 26.

Список умовних скорочень

АК- антагоністи кальцію

АТ- артеріальний тиск

БАБ- бета-адрено блокатори

БКК- блокатори кальцієвих каналів

БРА- блокатори рецепторів ангіотензину II

т/тп діуретик – тіазидний/тіазидоподібний діуретик

ГХ- гіпертонічна хвороба

ДАТ- диастолічний артеріальний тиск

іАПФ- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

ІХС- ішемічна хвороба серця

КВР- кардіоваскулярний ризик

ЛШ- лівий шлуночок

МРТ- магнітно-резонансна томографія

ОЦК- об'єм циркулюючої крові

РААС- ренін-ангіотензин-альдостеронова система

САТ- систолічний артеріальний тиск

УЗД- ультразвукове дослідження

ФР- фактори ризику

ХХН- хронічна хвороба нирок

ЧСС- частота серцевих скорочень

Анотація

У кваліфікаційній роботі висвітлено проблему захворюваності артеріальної гіпертензії, механізми розвитку захворювання та фактори ризику, які можуть його провокувати.

Розглянуто вплив антигіпертензивних препаратів на серцево-судинну систему, досліджено сучасні методи лікування на різних стадіях захворювання. Виділено найбільш дієві комбінації лікарських засобів для усунення наявних симптомів та покращення життя пацієнтів. Особливу увагу приділено ускладненням артеріальної гіпертензії, наголошуючи на контролі та профілактиці захворювання на ранніх стадіях, задля усунення небажаних супутніх захворювань, до яких може призвести постійне підвищення тиску.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, фактори ризику, органи-мішені, діагностика, лікування, комбіновані препарати.

Annotation

The master's thesis highlights the problem of the incidence of arterial hypertension, the mechanisms of the disease and risk factors that can provoke it.

The author analyzes the effect of antihypertensive drugs on the cardiovascular system, and modern methods of treatment at different stages of the disease. The most effective combinations of drugs to eliminate existing symptoms and improve patients' lives are highlighted. Particular attention is paid to complications of arterial hypertension, emphasizing the control and prevention of the disease in the early stages to eliminate unwanted comorbidities that can result from constant pressure increase.

Keywords: hypertension, blood pressure, risk factors, target organs, diagnosis, treatment, combination drugs.

РОЗДІЛ 1. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ЗАХВОРЮВАННЯ

1.1. Визначення, класифікація та етіологія артеріальної гіпертензії

Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія – АГ) - це найпоширеніший серцево-судинний розлад у світі, який, згідно з інформацією ВООЗ, уражає 1,28 млрд світового дорослого населення у віці 30–79 років[1].

Артеріальну гіпертензію визначають на підставі регулярної реєстрації значень систолічного АТ (САТ) на рівні 140 мм рт. ст. та/або значень діастолічного АТ (ДАТ) на рівні 90 мм рт. ст за допомогою офісних вимірювань АТ[1].

Есенціальна гіпертензія (первинна гіпертензія, або гіпертонічна хвороба) — це підвищений АТ за відсутності явної причини його підвищення[2].

Вторинна гіпертензія (симптоматична) – це гіпертензія, причина якої може бути виявлена. Відповідно до рекомендацій ESC/ESH (2018) та ESH (2023) виділяють ступені АГ за рівнем АТ (табл. 1.1.)[2].

Таблиця 1.1. – Класифікація артеріальної гіпертензії за рівнем артеріального тиску.

Категорії	САТ, мм рт. ст.		ДАТ, мм рт. ст.
Оптимальний	< 120	та	< 80
Нормальний	< 130	та/або	< 85
Високий нормальний	130–139	та/або	85–89
Гіпертензія:			
1-й ступінь (м'яка АГ);	140–159	та/або	90–99
2-й ступінь (помірна АГ);	160–179	та/або	100–109
3-й ступінь (тяжка АГ).	≥ 180	та/або	≥ 110
Ізольована систолічна гіпертензія	≥ 140	та	< 90
Ізольована діастолічна гіпертензія	< 140	та	≥ 90

Ризик появи ускладнень та смерті при АГ збільшується згідно з супутніми факторами ризику (ФР). До ФР серцево-судинних захворювань належать вік, стать, куріння, надмірне вживання алкоголю, малорухливий спосіб життя, порушення вуглеводного і жирового обміну[2].

Знання основних ланцюгів етіології і патогенезу дають змогу чітко розуміти патофізіологічні механізми ураження органів-мішеней, дозволяють призначити раціональну, обґрунтовану антигіпертензивну терапію[2].

Виникнення та перебіг АГ тісно пов'язані з наявністю факторів ризику.

Вік. Існує позитивна залежність між АТ та віком. Загалом рівень діастолічного АТ підвищується до 55 років, потім змінюється незначно. Систолічний АТ постійно зростає з віком[3].

Стать. Середні рівні АТ і поширеність АГ у жінок молодого і середнього віку трохи менші, ніж у чоловіків. Пізніше ця залежність змінюється аж до реверсії.

Спадковість – один з найбільш впливових чинників майбутнього розвитку АГ. Виявлено тісний взаємозв'язок між АТ найближчих родичів (батьки, брати, сестри).

Маса тіла. Кореляція між масою тіла і рівнем АТ пряма. Надлишкова маса асоціюється з 2-6 кратним збільшенням ризику появи АГ.

Аліментарні фактори:

Кухонна сіль. Її споживання понад фізіологічну норму позитивно корелює з рівнем АТ.

Кава та кофеїн. Відновлення пресорного ефекту кофеїну відбувається через декілька годин після вживання кави. АГ виникає втричі частіше серед тих, хто споживає від 1 до 5 чашок кави на день порівняно з тими, хто не вживає кави взагалі.

Алкоголь. Вживання алкоголю прямо корелює з рівнем АТ, причому як епізодичне, так і хронічне.

Паління. Нікотин різко підвищує АТ навіть у завзятих курців. Ефект кожної сигарети триває близько 30 хвилин.

Фізична активність. В осіб, що ведуть малорухливий спосіб життя, ризик виникнення АГ на 20-50% вищий, ніж у фізично активних[3].

Артеріальна гіпертензія часто може бути пов'язана з іншими чинниками, зокрема з дисліпідемією, порушеною толерантністю до глюкози та цукровим діабетом 2 типу, які ще більше підсилюють серцево-судинний ризик. Деякі фактори ризику стосуються виключно жінок, наприклад, наявність гіпертензивних розладів у період вагітності та рання менопауза[4].

1.2. Патогенез і клінічні прояви

Традиційно, серед тих механізмів, що беруть участь у формуванні й підтримці нормального або зміненого тиску прийнято виділяти: гемодинамічні фактори, що безпосередньо визначають рівень тиску і нейрогуморальні системи, які регулюють стан гемодинаміки на необхідному рівні шляхом впливу на гемодинамічні фактори[5].

Причини розвитку та патогенез АГ доволі гетерогенні та включають комбінацію різних генетичних, біохімічних, фізіологічних чинників, котрі до сьогодення цілком не досліджені. Важлива роль в розвитку цих патологічних процесів належить порушенням в дофамінергічній, ренін-ангіотензин-альдостероновій (РААС) оскільки хронічний дисбаланс нейрогуморальних систем є фактором виникнення розвитку та прогресування АГ, дисфункції лівого шлуночка (ЛШ)[6]. Якщо ренін-ангіотензин-альдостеронова система надто активна, АТ буде занадто високим[7].

Генетичні дефекти здатні сприяти артеріальній гіпертензії внаслідок порушення різноманітних ланцюжків регулювання АТ – трансмембранний рух

іонів Na і Ca, надмірне продукування пресорних речовин (або дефіцит депресорних), збільшення чутливості рецепторів до їх впливу. Порушується механізм регуляції обміну Na[8].

Артеріальний тиск залежить від хвилинного об'єму серця та загального периферичного судинного опору. Артеріальний тиск зростає при збільшенні цих параметрів або одного з них. У більшості випадків підвищення артеріального тиску спершу зумовлене збільшенням хвилинного об'єму серця. Надалі зростає загальний периферичний судинний опір[8].

Є підстави вважати, що ГХ — захворювання зі складним та багатофакторним патогенезом. У його розвитку беруть участь як генні механізми, так і цілий ряд нейрогуморальних факторів (табл. 1.2.)[5].

Таблиця 1.2. — Основні патогенетичні механізми розвитку АГ

Патогенетичні механізми	Механізм участі у формуванні АГ	Вплив на серцево-судинну систему
Спадковість	Дефект клітинних мембран Підвищення здатності гладком'язових клітин судин до гіпертрофії і проліферації Дефект системи кінінів	Підвищення тонуусу гладком'язових клітин Підвищення ЗПСО Порушення депресорної функції нирок
Нейрогенні механізми	Підвищення тонуусу симпатичної частини вегетативної нервової системи Підвищення допамінергічної активності в нирках Підвищення порогу чутливості аортальних і сінокаротидних	Підвищення ЧСС. Позитивний інотропний ефект. Збільшення венозного повернення крові. Зменшення гальмуючих впливів нервової системи на серцевосудинну систему Підвищення ЧСС Збільшення венозного

	барорецепторів	повернення крові
Порушення функції нирок	Збільшення вироблення реніну	Збільшення утворення ангіотензину II
	Недостатня активація синтезу простагландинів з вазодилатуючою дією	Відсутність адекватної вазодилатації
	Активація синтезу допаміну	Збільшення реабсорбції натрію і води нирками
Дія гормональних і вазоактивних сполук	Підвищення вмісту ангіотензину II	Потенціювання впливу симпатичної нервової системи. Посилення реабсорбції натрію.
	Підвищення рівня альдостерону	Збільшення ОЦК.
	Підвищення вироблення вазопресину	Підвищення тону судин опору
	Підвищення змісту кортизолу	Посилення впливів симпатичної нервової системи.

Зазвичай, на ранніх стадіях хвороба протікає безсимптомно. Проте через стрімке та суттєве підвищення артеріального тиску пацієнт може відчувати такі симптоми:

Синдром артеріальної гіпертензії: головні болі, запаморочення, порушення зору, підвищення АТ, акцент II тону над аортою, тахікардія.

Кардіальний синдром: кардіалгії, аритмії, гіпертрофія лівого шлуночка, серцева недостатність.

Церебральний синдром: головні болі потиличної локалізації, запаморочення, зниження пам'яті, когнітивні розлади, прояви цереброваскулярної захворювання.

Нирковий синдром: мікроальбумінурія, набряки, ниркова недостатність.

Астеновегетативний синдром: зниження працездатності, гіперемія й підвищена пітливість[9].

АГ рідко виявляють через хоч які прояви, здебільшого під час медичного обстеження, або під час звернення за медичною допомогою з приводу проблем зі здоров'ям, не пов'язаних з АГ[10].

Під час медичного огляду, АГ можна запідозрити у разі виявлення гіпертензивної ретинопатії під час обстеження очного дна у задній частині ока за допомогою офтальмоскопії. Результати офтальмоскопії можуть також вказувати на те, як довго людина була гіпертоніком[10].

Клінічна картина залежить від того, яка з ланок у патогенезі підвищення гіпертонічної хвороби переважає. При гіперадренергічному варіанті відзначається лабільність АТ, підвищення ударного і хвилинного об'ємів крові. Клінічні прояви: серцебиття, неприємні відчуття в ділянці серця, відчуття пульсації в голові, почервоніння обличчя, пітливість, остуда, відчуття тривоги. Рівень реніну в плазмі крові, як правило, нормальний. При ангіотензинзалежному варіанті спостерігається стабільно високий діастолічний АТ, виражена схильність до артеріолоспазмів; супроводжується грубими змінами судин очного дна[11].

1.3. Наслідки і ускладнення артеріальної гіпертензії

АГ асоційована зі збільшенням серцево-судинної смертності і ризику серцево-судинних ускладнень у всіх вікових категоріях; серед людей похилого віку ступінь ризику має прямий зв'язок з рівнем САТ і зворотний зв'язок з рівнем ДАТ. Існує також незалежний зв'язок між наявністю АГ, з одного боку, і ризиком розвитку серцевої недостатності, уражень периферійних артерій і зниження функції нирок, з іншого боку[9].

Частота і важкість ураження внутрішніх органів не завжди корелюють з рівнем АТ, а залежать також від інших факторів, в тому числі спадковості[12].

При відсутності відповідного лікування, хвороба непомітно пошкоджує серце, кровоносні судини, нирки і головний мозок, так звані органи-мішені (табл. 1.3.)[13].

Таблиця 1.3. — Класифікація артеріальної гіпертензії за ураженням органів-мішеней[5]

Стадія I	Об'єктивні ознаки органічних ушкоджень органів-мішеней відсутні
Стадія II	Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без симптомів з їх боку чи порушення функції. Генералізоване звуження артерій сітківки. Ураження сонних артерій
Стадія III	Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней з симптомами з їх боку та порушенням функції.
Серце	Інфаркт міокарда. Серцева недостатність ІА-ІІІ ст.
Мозок	Інсульт. Транзиторна ішемічна атака. Гостра гіпертензивна енцефалопатія. Судинна деменція.
Очне дно	Крововиливи та ексудати в сітківці з набряком диску зорового нерва або без нього
Нирки	Концентрація креатиніну в плазмі у чоловіків > 133 мкмоль/л, у жінок > 124 мкмоль/л
Судини	Розшарування аорти. Оклюдивне ураження периферичних артерій.

Поширені ускладнення артеріальної гіпертензії пов'язані з атеротромботичними захворюваннями, тобто ІХС, ішемічним інсультом, що відносять до груп ризику[4].

Виділяють декілька груп ризику. До групи звичайного ризику відносять осіб з тиском, меншим за 140/90 мм рт. ст., без додаткових факторів ризику. Групу людей, які мають додатковий (до звичайного) ризик ускладнень, але він є порівняно невисоким, виділено як групу помірного ризику. Її складають хворі з АГ 1 та 2 ступеню, які мають не більше 2-х факторів ризику серцево-судинних

захворювань. Підвищення АТ до 180/110 мм рт.ст. і більше підвищує вірогідність ускладнень, і такі хворі вже складають групу високого ризику. Наявність 12 ураження органів-мішеней або супутніх серцево-судинних захворювань свідчить про високий або дуже високий ризик ускладнень[5] (табл. 1.3.).

Гіпертензивний криз – це раптове значне підвищення артеріального тиску від нормального або підвищеного рівня, яке майже завжди супроводжується появою чи посиленням розладів з боку органів-мішеней або вегетативної нервової системи[5]. Патологія виникає швидко, часом за півгодини. При цьому у пацієнта темніє в очах, можливо зниження гостроти зору, з'являється біль в грудях і голові, нудота, блювота. У разі важкого кризу людина може втратити свідомість[14].

Одним з найбільш частих і тяжких ускладнень АГ є ураження нирок з розвитком хронічної хвороби нирок (ХХН)[15]. Максимальне збереження функції нирок, зменшення серцево-судинних захворювань та смертності можливе лише за умови зниження АТ нижче 130/80мм рт. ст. Завжди при визначенні цільового АТ повинен прийматися до уваги рівень протеїнурії[16]. Показано, що АГ у хворих із ХХН характеризується тяжким перебігом і несприятливими змінами в добовому профілі артеріального тиску. Так, у більшості пацієнтів за даними добового моніторування АТ визначається недостатнє зниження рівня АТ[15].

Інфаркт міокарда — гострий некроз серцевого м'яза, зумовлений припиненням його кровопостачання внаслідок раптового погіршення коронарного кровообігу, в основі якого лежить спазм, стеноз, тромбоз вінцевих артерій або метаболічні зміни міокарда[17].

ГХ також може впливати на здоров'я очей через зміни, що відбуваються у кровоносних судинах. Підвищений артеріальний тиск може призвести до

збільшення навантаження на судини, що живлять око. Це може призвести до розвитку різних ускладнень:

1. Ретинопатія: це стан, при якому підвищений тиск крові ушкоджує судини сітківки ока. Це може призвести до крововиливів, набряків і навіть відшарування сітківки.

2. Глаукома: гіпертонія також може збільшити ризик розвитку глаукоми – захворювання, що характеризується ушкодженням зорового нерва, часто пов'язаним із збільшенням внутрішньоочного тиску.

3. Зниження зору: підвищений тиск крові може призвести до погіршення зору через пошкодження сітківки або інших структур ока[18].

Через безсимптомний перебіг та часті ускладнення АГ, захворювання потребує вчасної діагностики, лікування та профілактики.

1.4. Підходи до діагностики та контролю артеріального тиску

Вчасна діагностика та ефективне лікування з досягненням та утриманням АТ в межах цільового діапазону здатні значно зменшити ризик розвитку мозкового інсульту, інфаркту міокарда та серцево-судинної смерті[1]. Оскільки артеріальна гіпертензія характеризується високим рівнем поширеності серед загального населення та є однією з найчастіших причин смертей і розвитку інших захворювань, її виявлення має надзвичайно важливе значення для громадського здоров'я[4].

Скринінг на АГ повинен проводитися всім дорослим від 18 років, обов'язковим є вимірювання АТ у дорослих віком від 40 років, у осіб з підвищеним ризиком розвитку АГ. Діагностичні заходи спрямовані на виявлення підвищеного АТ, ідентифікацію можливих причин високого АТ (діагностику вторинної АГ), ураження органів-мішеней, супутніх захворювань з негативним впливом на перебіг АГ, ускладнень АГ і передбачають клінічний

огляд пацієнта, застосування лабораторних та інструментальних методів дослідження[1].

Діагностика більшості вторинних АГ включає візуалізацію за допомогою УЗД, КТ, МРТ, проведення ангіографії, визначення рівня гормонів, проведення функціональних проб тощо. У таких пацієнтів неможливо досягти адекватної корекції АТ без лікування основного захворювання[5].

Крім того, при проведенні клінічного обстеження потрібно розпитати пацієнта щодо прийому ним фармакологічних препаратів, які можуть призвести до підвищення АТ, а жінок дітородного віку – щодо застосування гормональних протизаплідних препаратів[5].

Основним методом виявлення підвищеного тиску та оцінки ефективності антигіпертензивної терапії залишається традиційне визначення артеріального тиску за методом М.С.Короткова[5].

Найчастіше аналізують середні значення систолічного та діастолічного тиску за добу, день та ніч, індекс періоду гіпертензії. Недостатнє зниження тиску у нічний час спостерігається, як правило, за наявності вторинної артеріальної гіпертензії. Це є самостійним предиктором розвитку інсульту та інфаркту міокарда у хворих з АГ[5].

Таблиця 1.4. Порогові значення АТ для діагностики артеріальної гіпертензії[5]

Умови вимірювання	САТ	ДАТ
В клініці	140	90
24-годинне моніторування (середньодобовий АТ)	125-130	80
Самовимірювання в домашніх умовах	135	85
Середньоденний АТ	130-135	80

Середньонічний АТ	120	70
-------------------	-----	----

Методика домашнього моніторингу з погодинним вимірюванням артеріального тиску (АТ) більш інформативна, ніж домашнє моніторингу кожні 3 год і надає інформацію, яка найбільше наближається до середньоденних показників добового моніторингу АТ[19].

РОЗДІЛ 2. ФАРМАКОТЕРАПІЯ АГ: МОНОТЕРАПІЯ ТА КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ

2.1. Основні групи антигіпертензивних препаратів

Головним завданням лікування пацієнтів з АГ є зниження АТ та тривале його підтримання на оптимальному рівні. Сучасні терапевтичні стратегії націлені на збільшення ефективності терапії АГ і зосереджені як на полегшення схем прийому ліків, так і на нових методах їх доставки[15].

Своєчасне призначення комплексної немедикаментозної і медикаментозної терапії пацієнтам з АГ знижує темпи прогресування захворювання, ризик розвитку ускладнень і смертність[1]. Лікування (немедикаментозне і медикаментозне) необхідно починати якомога раніше і проводити його постійно, як правило, все життя. Поняття —курсове лікування до антигіпертензивної терапії неприйнятне[5].

Фармакологічну антигіпертензивну терапію разом зі зміною способу життя рекомендовано починати всім пацієнтам з АГ 2 або 3 ступеня, а також пацієнтам з АГ 1 ступеня з серцево-судинним ризиком[16].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2023) виділяють п'ять класів антигіпертензивних препаратів першої лінії:

- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ),
- блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II),
- блокатори кальцієвих каналів (БКК, переважно дигідропіридинові)
- блокатори бета-адренорецепторів (ББ),
- діуретики (переважно тіазидні, тіазидоподібні)(табл. 2.5.)[17].

Вибір цих п'яти класів препаратів базується на доведеної ефективності препаратів зазначених груп[12]:

- знижувати АТ при застосуванні у якості монотерапі;
- знижувати прогресування серцево-судинної патології та смертності;
- а також на сприятливості їх переносимості і профілю безпеки.

Таблиця 2.5. Класифікація антигіпертензивних засобів основної групи[18]

Інгібітори АПФ (ІАПФ)	β-адрено-блокатори (БАБ)	Діуретики	Блокатори кальцієвих каналів (БКК)	Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II)
Каптоприл Еналаприл Періндоприл Лізіноприл Фозиноприл Раміприл	<i>Некардіоселективні:</i> Пропранолол Надолол <i>Кардіоселективні:</i> Атенолол Метопролол Небіволол Тимолол Бетаксолол Целіпролол	<i>Тіазидні:</i> Гідрохлортіазид <i>Тіазидоподібні:</i> Індапамід Хлорталідон Клопамід	Амлодіпін Ніфедипін Верапаміл Дилтіазем	Лозартан Ірбесартан Епросартан Валсартан Кандесартан Телмісартан

Механізми дії антигіпертензивних засобів:

- 1.Центральний та периферичний нейротропний – за рахунок пригнічення нейромедіаторної регуляції тону судин на різних рівнях еферентної інервації .
- 2.Міотропний – за рахунок зміни транспорту Ca^{2+} та K^{+} , а також збільшення ендogenous міорелаксуючого фактору (NO).
- 3.Гуморальний – за участю ангіотензину, брадикініну та аденозину[19].

Дія антигіпертензивних засобів може бути направлена на різні ланки фізіологічної системи регуляції артеріального тиску. Важливу роль у цьому відіграють нейротропні речовини, які зменшують вазоконстрикторні адренергічні впливи. Вони можуть діяти на вазомоторні центри та периферичні відділи симпатичної іннервації[20].

2.2. Показання до призначення комбінованої терапії

Комбіноване лікування необхідне 50–75% хворих на артеріальну гіпертензію. У випадку неефективності монотерапії не слід збільшувати дозу до максимальної, оскільки це підвищує вірогідність побічних ефектів[5]. Комбінація препаратів, націлених на кілька механізмів зменшує гетерогенність відповіді АГ на початкове лікування, забезпечує більш різкий дозозалежний ефект, ніж ефект, що спостерігається за підвищення доз монотерапії[4]. У хворих з помірною та тяжкою АГ у більшості випадків доцільно замість монотерапії відразу застосовувати комбінацію 2х препаратів, а при необхідності 3-4-х препаратів[5].

Відомо, що до антигіпертензивних препаратів першого ряду відносять: інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (інг АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів тривалої дії (БКК), тіазидні та тіазидоподібні діуретики – для більшості пацієнтів у якості початкового лікування АГ та бета-адреноблокатори (БАБ) – за спеціальних показань. На початку лікування надається перевага у комбінованій дво- або три компонентній терапії у більшості хворих з АГ. При тому, стратегічно важливо використання у одній таблетці фіксованих комбінацій кількох гіпотензивних препаратів, що спрощує алгоритми лікування АГ та покращує його комплаєнс[21].

Ряд останніх досліджень дозволив визначити найбільш ефективні комбінації антигіпертензивних препаратів (табл. 2.6.).

Таблиця 2.6. Рекомендовані комбінації антигіпертензивних препаратів

інг АПФ	+	т/тп діуретик
БРА II	+	т/тп діуретик
БАБ	+	дигідропірідиновий БКК
інг АПФ	+	БКК
БРА II	+	БКК
іАПФ (або БРА II)	+	т/тп діуретик + БКК

Показаннями до призначення комбінованої терапії двома і більше препаратами є:

- неефективність монотерапії;

-АГ II–III ступеня тяжкості (комбінована терапія — стартова);

-рівень артеріального тиску $<160/100$ мм рт. ст. при високому та дуже високому КВР[20].

Таблиця 2.7. Показання до призначення раціональних комбінацій антигіпертензивних препаратів[18]

Тіазидний діуретик + іАПФ	іАПФ + антагоніст кальцію	Блокатор рецепторів ангіотензину II + тіазидний діуретик
– хронічна серцева недостатність; – діабетична та недіабетична нефропатія; – мікроальбумінурія; – гіпертрофія лівого шлуночка; – цукровий діабет; – метаболічний синдром; – похилий вік; – ізольована систолічна АГ	– ішемічна хвороба серця; – гіпертрофія лівого шлуночка; – атеросклероз сонних і коронарних артерій; – дисліпідемія; – цукровий діабет; – метаболічний синдром; – похилий вік; – ізольована систолічна АГ	– хронічна серцева недостатність; – діабетична та недіабетична нефропатія; – мікроальбумінурія; – гіпертрофія лівого шлуночка; – цукровий діабет; – метаболічний синдром; – похилий вік; – ізольована систолічна АГ; – кашель при прийомі іАПФ

Блокатор рецепторів ангіотензину II + антагоніст кальцію	Антагоніст кальцію + блокатор β -адренорецепторів	Блокатор β -адренорецепторів + тiazидний діуретик
– ішемічна хвороба серця; – гіпертрофія лівого шлуночка; – атеросклероз сонних і коронарних артерій; – дисліпідемія; – цукровий діабет; – метаболічний синдром; – похилий вік; – кашель при прийомі іАПФ	– ішемічна хвороба серця; – атеросклероз сонних і коронарних артерій; – тахіаритмія; – ізольована систолічна АГ; – похилий вік; – вагітність	– хронічна серцева недостатність; – перенесений інфаркт міокарда; – тахіаритмія; – похилий вік

Оскільки АГ належить до хронічних захворювань, перед лікарем часто виникає питання призначення зручної для пацієнта терапії, що дозволить забезпечити найбільш чітке виконання лікарських призначень, тим самим відкриваючи перспективи для кращого контролю артеріального тиску і захворювання загалом[22].

2.3. Побічні ефекти та безпека терапії

Характерними побічними ефектами інг АПФ є висока частота алергічних реакцій у вигляді ангіоневротичного набряку (рідше можуть бути шкірні висипи, фотосенсибілізація), токсичні побічні ефекти – помірні, і загалом залежать від тропності, шляхів метаболізму та виведення інг АПФ, серед фармакодинамічних побічних ефектів часто зустрічається сухий кашель (покахування, через накопичення брадикініну), електролітний дисбаланс – гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія, також слід зазначити, що інг АПФ суворо протипоказані вагітним. Група БРА II загалом досить безпечна, малотоксична, серед алергічних побічних ефектів іноді можливий набряк Квінке, кропив'янка, серед фармакодинамічних – помірна гіперкаліємія,

ортостатична гіпотензія, також протипоказана вагітним. Дигідропіридинові БКК низькоалергені, токсичність, зокрема, кардіотоксичність (уповільнення атріовентрикулярної провідності і зниження скоротливості міокарду) у терапевтичних дозах - не виражені, фармакодинамічні побічні ефекти частіше пов'язані з надмірною периферичною вазоділятацією і є дозозалежними (артеріальна гіпотензія, колапс, рефлексна тахікардія, серцебиття, периферичні набряки гомілок, почервоніння обличчя, головний біль, порушення зору), диспептичні прояви (нудота, біль в епігастрії, закрепи) теж пов'язані з вазоділятацією судин слизової ШКТ та брижейки. Алергічні побічні реакції тіазидних та тіазидоподібних діуретиків є рідкими, але може бути перехресна алергія до інших груп діуретиків; тіазидні виявляють токсичність на обміни речовин: вуглеводний (порушення толерантності до глюкози, гіперглікемія), ліпідний (підвищення рівнів загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів, зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності), а тіазидоподібні є метаболічно нейтральними і не впливають на ці обміни. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики токсично впливають на пуріновий (гіперурікемія) та мінерально-електролітний (гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, метаболічний алкалоз, гіперкальціємія) обміни, також відмічають нефротоксичність (інтерстиціальний нефрит) та артеріальну гіпотензію. Бета-блокатори (БАБ) низькоалергені, ступінь токсичності залежить від селективності, ліпофільності, дози та тривалості прийому, зокрема, відмічають кардіотоксичність (пригнічення синоатріальної та атріовентрикулярної провідності, АВ блокади, надмірна брадикардія з ЧСС < 50 уд/хв., зниження скоротливості міокарду з можливим проявом серцевої недостатності), нейротоксичність, як наслідок проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (головний біль, запаморочення, втрата свідомості, депресія, жахливі сновиди, безсоння, розлади когнітивних функцій), гепатотоксичність, токсичний вплив на вуглеводний (раптова гіпоглікемія), ліпідний (зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності), електролітний (гіперкаліємія, гіпонатріємія) обміни. Фармакодинамічними

побічними ефектами БАБ є гіпотензія, синдром відміни (погіршення стану хворого при раптовій відміні БАБ у вигляді нападу стенокардії, підвищення артеріального тиску), а для неселективних БАБ характерний бронхоспазм та сексуальна дисфункція з розвитком імпотенції у чоловіків і зниженням лібідо у жінок[6].

Комбінуючі між собою вищезгадані групи гіпотензивних препаратів, слід враховувати фармакодинамічну взаємодію, підсилення гіпотензивного клінічного ефекту, кардіопротекторних, вазопротекторних, нефропротекторних властивостей груп препаратів. При комбінації інг АПФ / БРА II (які викликають гіперкаліємію), з т/тп діуретиками (викликають гіпокаліємію), – відбувається корекція електролітного калієвого дисбалансу. Комбінація інг АПФ / БРА II з БКК викликає додаткову веноділятацію, викликану інгібіторами РААС та, таким чином, зменшує периферійні набряки, які зазвичай виникають на призначення БКК у монотерапії. Також можливе сумарне підвищення і побічних ефектів, таких як: артеріальна гіпотензія (у т.ч. ортостатична) – можлива при комбінації будь-яких гіпотензивних ЛЗ між собою; кардіотоксичність (уповільнення атріовентрикулярної (AV) провідності, AV-блокади, зниження скоротливості міокарда, брадикардії) – часто виникає при комбінації БАБ з БКК[6].

РОЗДІЛ 3. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ: ОГЛЯД КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Сучасні рекомендації щодо комбінованої терапії (на основі національних та міжнародних протоколів)

Відповідно до європейських рекомендацій, основою стратегії медикаментозного лікування є призначення антигіпертензивних препаратів, що складається із трьох етапів.

Перший крок – це початкова терапія подвійною комбінацією іАПФ чи БРА + БКК або діуретик.

За відсутності ефективності подвійної комбінації другий крок передбачає застосування потрійної комбінації іАПФ або БРА + БКК + діуретик.

Нарешті, на третьому етапі за наявності резистентної АГ потрібно призначити потрійну терапію в одній таблетці з додаванням четвертого препарату – спіронолактону (25-50 мг) або інших засобів (будь-якого діуретика, α - або β -адреноблокатора)[23].

У дослідженнях, в яких порівнювали ефективність подвійних і потрійних комбінацій, переможною була потрійна. Саме потрійна терапія забезпечувала швидше зниження САТ порівняно з подвійними комбінаціями зазначених препаратів та була єдиною, що знижувала САТ до рівня ≤ 130 мм рт. ст. (за початкових рівнів близько 170 мм рт. ст.)[24].

Також є докази того, що фіксовані комбінації, до складу яких входять три компоненти, забезпечують кращий контроль АТ, ніж звичайна терапія. У цих настановах не рекомендовано розпочинати лікування з потрійної комбінації через ризик занадто швидкого та/або надмірного зниження АТ, особливо в пацієнтів похилого віку[18].

Якщо цільовий АТ не досягнуто при застосування потрійної комбінації у максимальних рекомендованих та переносимих дозах, необхідно виключити можливі причини псевдорезистентності і направити пацієнта до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу[1].

На сьогодні класи застосовуваних антигіпертензивних препаратів не змінилися. Сьогодні є окрема позиція для монотерапії, але комбінована терапія, її стратегія і практичний алгоритм майже не змінилися.

У більшості пацієнтів лікування слід починати з низькодозової подвійної комбінації іАПФ або сартана як основи і додавати АК або діуретик. Це призначення дозволяє тривало контролювати артеріальний тиск та запобігати ушкодженню органів-мішеней[24].

3.2. Переваги та недоліки комбінованих засобів у лікуванні гіпертензії

Перевагою ініціювання лікування з комбінованої терапії є більш швидка відповідь у переважній кількості пацієнтів (що є особливо корисним у пацієнтів високого ризику), велика ймовірність досягнення цільового АТ у пацієнтів з високими значеннями АТ і більша прихильність пацієнта до лікування[25].

Також до переваг комбінованої терапії можна віднести:

- ефективність в зниженні артеріального тиску;
- зручність у застосуванні (особливо при фіксованих комбінаціях);
- підвищення прихильності пацієнта до лікування;
- посилення антигіпертензивних ефектів кожного з препаратів;
- можливість зниження побічних ефектів за рахунок зменшення дози одного або обох препаратів комбінації[23].

- простота призначення і титрування дози, зручність при прийомі для пацієнта, що допомагає досягти кращої прихильності, а також безсумнівні фармакоекономічні вигоди[20].

У пацієнтів з супутньою серцевою недостатністю, супутнім цукровим діабетом, гіпертрофією лівого шлуночка, ІХС, атеросклерозом сонних артерій, наявністю мікроальбумінурії, хронічною хворобою нирок надають перевагу комбінаціям інгібіторів АПФ/БРА II + діуретик[22]. Якщо препарат має фіксовану комбінацію, це забезпечує постійну однакову кількість обох діючих речовин в одній пігулці та більшу прихильність до лікування[18].

Недоліком початку лікування з комбінації препаратів є те, що один з препаратів може виявитися неефективним та складність в ідентифікації небажаних явищ[20]. Основна проблема пов'язана з відсутністю можливості зміни дози або кратності прийому одного з компонентів, що дуже актуально на етапі підбору ефективного дозування або при зміні доз при перебігу захворювання[22]. Також, лікар не може вільно змінювати дози препаратів, які складають фіксовану комбінацію, що не дозволяє зробити лікування більш індивідуальним. Якщо з'являються побічні реакції, пов'язані з однією із діючих речовин фіксованої комбінації, препарат доводиться відмінити повністю[25].

Перевагами нефіксованих комбінацій є:

-можливість контролювати та змінювати дози діючих речовин (особливо важливо у хворих, яким вперше призначається комбінована терапія);

-можливість вчасно відмінити один із компонентів або зменшити його дозу у випадку надмірного зниження АТ або при появі побічних ефектів на один із компонентів препарату[25].

Таким чином, комбінована гіпотензивна терапія на сучасному етапі є провідним методом лікування АГ, застосовується у більшості пацієнтів з АГ, причому часто вона має бути першим кроком лікування[26].

ВИСНОВКИ

Причини розвитку артеріальної гіпертензії досить широкі і можуть включати в себе комбінацію з фізіологічних, нейрогенних та біохімічних механізмів. Клінічна картина залежить саме від патогенезу, тому обов'язковим є звернення до спеціаліста при перших проявах. При відсутності лікування на наступних стадіях захворювання можуть вражатися органи-мішені. Вчасна діагностика та призначення доцільного лікування суттєво знижують ризик виникнення інсульту, інфаркту міокарда та серцевої недостатності.

У ході аналізу літературних даних було встановлено, що раціональне призначення комбінованих гіпотензивних препаратів є ефективною стратегією у лікуванні артеріальної гіпертензії. Комбінована терапія дозволяє досягти цільового рівня артеріального тиску швидше та з меншими дозами кожного з компонентів, що знижує ризик побічних ефектів та підвищує комплаєнтність пацієнтів.

Застосування фіксованих комбінацій препаратів (наприклад, інг АПФ/БРА II з діуретиками або БКК з інг АПФ/БРА II) дозволяє не лише покращити контроль над артеріальним тиском, але й позитивно впливає на органопротекцію (серце, нирки, судини).

Раціональний підхід до вибору комбінації має ґрунтуватися на індивідуальних особливостях пацієнта, супутній патології та прогнозі серцево-судинного ризику.

Таким чином, комбінована гіпотензивна терапія, при правильному обґрунтуванні, є оптимальним вибором для більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією та відповідає сучасним вимогам доказової медицини.

Список використаних джерел

1. «Артеріальна гіпертензія, клінічна настанова, заснована на доказах», 2024.
https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ykpmd_1581_12092024_dod.pdf
2. Електронний ресурс: <https://www.webcardio.org/novi-jevropejski-rekomendatsiji-shhodo-arterialjnoji-ghipertenziji.aspx>
3. World Health Organization. Hypertension. Fact sheet. — WHO, 2023.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
4. Електронний ресурс: <https://health-ua.com/article/78468-perevagi-kombinaciyi-beta-blokatoriv-ta-antagonistiv-kalciiu-u-likuvanni-arterialnoyi-gipertenziyi>
5. Електронний ресурс: <https://thepharma.media/uk/medicine/36041-onovleni-standarti-ta-ta-novi-molekuli-proti-gipertoniyi-10102024>
6. Кайдаш С. П., Слесарчук В. Ю. БЕЗПЕКА ВИКОРИСТАННЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ ПЕРШОГО РЯДУ//Збірник наукових матеріалів науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю "АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ" (м. Харків, 29-30 жовтня 2024 року). Х.: Вид-во НФаУ, 2024.- С. 97-98. <https://drive.google.com/file/d/1VJAtpDZ3v1uLC4E26KH3w0o184HYJG-X/view>
7. Електронний ресурс: https://uk.wikipedia.org/wiki/Артеріальна_гіпертензія
8. Williams B. et al. 2023 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2023;44(30):2503–2601.
9. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E. Fixed-dose combinations in the management of hypertension: patient perspectives and rationale for development and use. Int J Hypertens. 2021; Article ID 4789492.

10. Kario K. Management of hypertension in the real world: effectiveness of fixed-dose combinations. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021;23(7):1356–1364.
11. Електронний ресурс:
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2953/gipertonichna-xvoroba#list>
12. «Комбінована антигіпертензивна терапія: класика, перевірена часом», Колесник Т.В. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-259639-kombinovana-antigipertenzivna-terapiya-klasika-perevirena-chasom>
13. Електронний ресурс: <https://health-ua.com/cardiology/arterialna-gipertenzii/73038-ambulatorne-montoruvannya--arteralnogo-tisku>
14. Електронний ресурс: <https://health-ua.com/cardiology/arterialna-gipertenzii/79829-unifikovanii-klinicnii-protokol-medicnoyi-dopomogi-arterialna-gipertenzii-2024-osnovni-akcenti-i-onovlennia>
15. Електронний ресурс: <https://health-ua.com/cardiology/arterialna-gipertenzii/79831-sucasnii-vibir-diuretika-v-kombinovanii-terapiyi-pacijenta-z-arterialnoi-gipertenziei>
16. «Сучасні підходи до лікування артеріальної гіпертензії», Шитєєва Т. О., Безчаснюк О. М., Криськів О. С. Національний фармацевтичний університет // Міжнародна internet-конференція Modern chemistry of medicines (18 травня 2023 р.м. Харків, Україна)
17. Електронний ресурс: <https://thepharma.media/uk/medicine/32184-arterialnaya-gipertenziya-kakie-preparaty-vybrat-na-starte-17052023>
18. «Комбінована терапія артеріальної гіпертензії: вибір найкращого варіанту». А.В. Новицька, Я.В. Корост, В.О. Сірик. DOI: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2017.5\(211\).222055](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2017.5(211).222055) <http://lu-journal.com.ua/article/view/222055>
19. Електронний ресурс: <https://health-ua.com/cardiology/arterialna-gipertenzii/79830-ramipril-ne-vsi-iapf-stvoreni-odnakovimi>

20. Електронний ресурс: <https://health-ua.com/cardiology/arterialna-gipertenzia/76078-fksovan-kombnatc-yakstrategchnij-napryam-suchasno-antigipertenzivno-terap>
21. «Фіксовані комбінації в лікуванні пацієнтів із артеріальною гіпертензією», О.Є. Березін. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-100420-fiksovani-kombinatsiyi-v-likuvanni-patsiyentiv-iz-arterialnoyu-gipertenziyeyu>
22. Матюха Л.Ф. (2016) Застосування діуретиків у пацієнтів із артеріальною гіпертензією: перспективи й обмеження. Укр. мед. часопис, 2(112): 33–36 <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-100420-fiksovani-kombinatsiyi-v-likuvanni-patsiyentiv-iz-arterialnoyu-gipertenziyeyu>
23. «Сучасні підходи до комбінованої антигіпертензивної терапії», Ю. М. Сіренко, Г.Д. Радченко. <https://health-ua.com/article/60218-suchasn-pdhodi-dokombnovano-antigipertenzivno-terap>
24. «Основні симптоми і синдроми при гіпертонічній хворобі і симптоматичних артеріальних гіпертензіях». Метод. реком. для студентів. Ащеулова Т.В., Амбросова Т.М., Смирнова В.І. – Харків: ХНМУ, 2018. – 32 с.
25. Білай І.М., Стець Р.В., Стець В.Р. «Клінічна фармація в кардіології (Артеріальна гіпертензія)» Навчальний посібник по клінічній фармації для практичних занять провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація». <https://dspace.mphu.edu.ua>
26. Електронний ресурс: <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.2.20>.