

Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ,

д.м.н., профессор

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины  
Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Москва

# Актуальные вопросы комбинированной терапии артериальной гипертензии

*Ввиду широкой распространенности и высокого риска осложнений (ИБС, мозговых инсультов, сердечной и почечной недостаточности) артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения как в России, так и во всем мире.*

**В** России у 40% мужчин и женщин старше 18 лет отмечаются повышенные показатели артериального давления (АД) (1). Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ, стратегической целью лечения этого заболевания является максимально возможное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Главным условием выполнения такой задачи является адекватный контроль АД, т.е. достижение целевого его уровня, за который принимают АД < 140/90

мм рт. ст. у всех больных АГ. При осложненной АГ (в сочетании с ИБС, инсультами мозга) или в сочетании с сахарным диабетом или поражением почек рекомендуется снижение АД до уровня менее 130/80 мм рт. ст. (2). Однако в реальной клинической практике только у небольшого количества пациентов достигаются целевые уровни АД. Если не повысить эффективность терапии, т.е. не увеличить долю адекватно леченных пациентов с АГ, то рассчитывать на перелом в снижении ССО не приходится.

В настоящее время возможно использование двух стратегий терапии АГ для достижения целевого АД – монотерапии и комбинированного лечения. **Монотерапия** базируется на поиске оптимального для конкретного больного препарата, и переход на комбинированную терапию целесообразен только в случае отсутствия эффекта последнего. **Комбинированная терапия** уже

на старте лечения предусматривает подбор эффективной комбинации препаратов с различными механизмами действия.

Каждый из этих подходов имеет свои достоинства и недостатки. Преимущество монотерапии состоит в том, что в случае удачного подбора лекарственного средства больному не будет необходимо дополнительно принимать еще один препарат. Однако, как правило, при монотерапии удается достигнуть целевого АД в среднем только у 30-40% больных АГ. Это вполне естественно, поскольку один класс препаратов не в состоянии контролировать все патогенетические механизмы повышения АД: активность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, объемзависимые механизмы. Кроме того, монотерапия требует от врача кропотливого поиска наиболее оптимального для пациента антигипертензивного средства с частой сменой препаратов и их дозировок, что нередко лишает врача и больного уверенности в успехе и в конечном итоге снижает приверженность лечению. Это особенно актуально для больных с мягкой и умеренной АГ, большинство из которых не испытывают дискомфорта от повышения АД и не мотивированы к лечению.

Недостатком комбинированной терапии является неудобство, связанное с тем, что больному приходится дополнительно принимать еще один, а иногда и несколько препаратов. Однако в большинстве случаев назначение антигипертензивных средств с различными ме-

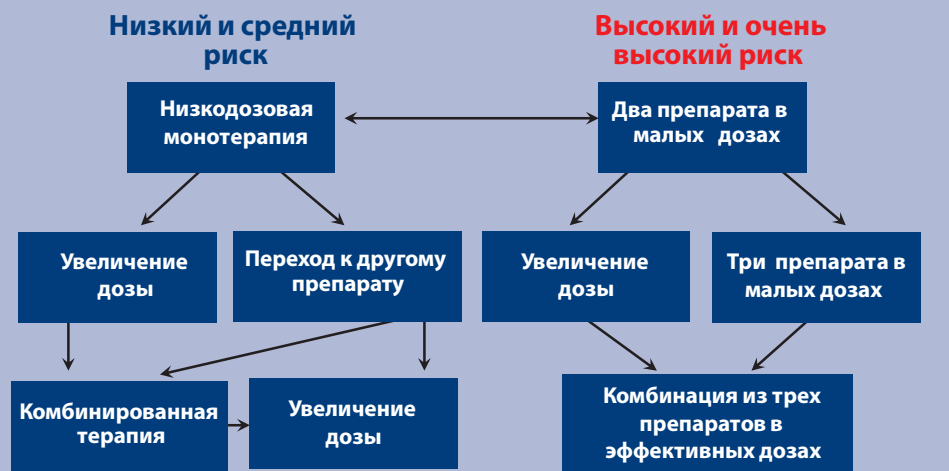


Рисунок 1. Выбор стартовой терапии для пациентов различных групп риска

ханизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого АД, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов.

Таким образом, переход к комбинированной терапии, позволяющей эффективно контролировать различные механизмы повышения АД, дает возможность надеяться на повышение эффективности антигипертензивной терапии. Тем более что подавляющее большинство пациентов, наблюдаемых врачами, принадлежат к категории высокого и очень высокого риска (с поражением органов-мишеней или с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями), которые по определению нуждаются в комбинированной терапии (рисунок 1).

Существуют различные комбинации антигипертензивных средств. Среди комбинаций двух препаратов эффективными и безопасными считаются: диуретик + ингибитор АПФ (иАПФ); диуретик + антагонист рецепторов к ангиотензину II (АРА); антагонист кальция дигидропиридинового ряда +  $\beta$ -адреноблокатор; антагонист кальция + иАПФ; антагонист кальция + диуретик;  $\alpha$ -адреноблокатор +  $\beta$ -адреноблокатор; Возможны также комбинации иАПФ, антагониста кальция, АРА и диуретика с агонистом  $I_1$  имидазолиновых рецепторов. Наиболее популярной в России является комбинация иАПФ и диуретика. Как показывают результаты исследования Пифагор, почти треть врачей в России отдает предпочтение сочетанию именно этих препаратов (3).

Важнейшим шагом на пути совершенствования стратегии комбинированной терапии стало создание фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (два компонента в одной таблетке), которые значительно улучшают приверженность пациентов терапии. Однако наряду с преимуществами (возможность приема одной таблетки, содержащей два лекарства), такой подход имеет и серьезные недостатки. Так, врач не может варьировать дозы каждого из входящих в комбинацию препаратов, что затрудняет лечение, особенно при появлении побочных реакций, четко связанных с одним из входящих в комбинацию компонентов. Об этом, кстати, сказано в новом пересмотре Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертонии (4). Во избежание подобных трудностей приходилось создавать несколько разных дозировочных форм, что может частично облегчить проблему (например, препараты Энап-Н и Энап-НЛ, содержащие разные дозы диуретика), но не решает ее полностью.

В связи с этим интерес представляет создание нефиксированных комбинаций, содержащих два препарата в одном блистере, что позволит при необходимости варьировать дозы каждого из них. Первым в России препаратом подобного типа стал Энзикс – комбинация эналаприла с индапамидом.

Созданию этой формы препарата во многом способствовали результаты многоцентрового исследования ЭПИГРАФ, в котором принимали участие врачи 38 поликлиник из 17 городов России (5). Всего в исследование было включено 550 больных с АГ II-III степени (исходное систолическое АД > 160 мм рт. ст.), причем среди них были пациенты не только с эссенциальной, но и с симптоматической АГ. Особенностью данного исследования явилось то, что уже в начале лечения больным назначалась комбинация эналаприла и индапамида. Причем если доза индапамида была постоянной



- стойкий антигипертензивный эффект в течение суток
- высокий комплайенс терапии
- безопасность для больных сахарным диабетом и неуропатией
- хорошая переносимость
- улучшение прогноза и повышение качества жизни

### Энзикс

эналаприл 10 мг  
15 таблеток  
индапамид 2,5 мг  
15 таблеток



### Энзикс Дуо

эналаприл 10 мг  
30 таблеток  
индапамид 2,5 мг  
15 таблеток

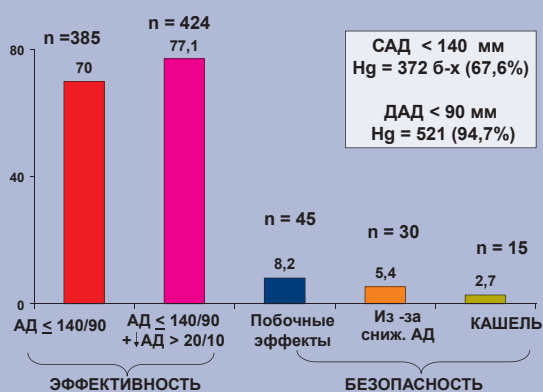


### Энзикс Дуо Форте

эналаприл 20 мг  
30 таблеток  
индапамид 2,5 мг  
15 таблеток



## Эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом у больных со стабильной АГ



**Рисунок 2. Основные результаты исследования ЭПИГРАФ**

– 2,5 мг, то доза эналаприла варьировала в зависимости от исходного уровня АД. Вместе с тем врачи имели возможность коррекции доз в зависимости от достижения целевого уровня АД в течение 14 недель. Средняя доза эналаприла в исследовании составила 15,2 мг.

В результате лечения больных АГ дифференцированными дозами эналаприла и индапамида удалось добиться существенного снижения как систолического, так и диастолического АД. При этом у 70% пациентов удалось достичь целевого уровня АД, несмотря на его весьма высокий исходный уровень (рисунок 2). Побочные реакции были отмечены лишь у 8,1% больных, причем у 5,4% они были обусловлены чрезмерным снижением АД, что может быть устранено при более аккуратном подборе дозировок препаратов.

Главный вывод исследования состоит в том, что эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом в лечении АГ не зависят от пола, возраста и причины, вызвавшей повышение АД (первичная АГ или вторичная АГ почечного генеза). Особенно следует обратить внимание на последнее обстоятельство в связи с укоренившимся мнением, что эффективность антигипертензивной терапии является более низкой у больных симптоматической АГ. Особенно предпочтительным сочетание эналаприла с индапамидом было у женщин, у которых монотерапия иАПФ может быть менее эффективной.

Результаты исследования ЭПИГРАФ позволили отработать наиболее эффективные дозы эналаприла и индапамида для больных АГ различной степени, что стало основой для создания 3 видов препарата Энзикс: Энзикс – 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (однократный прием утром) для больных АГ I степени; Энзикс ДУО – 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (утром) + 10 мг эналаприла (вечером) для больных АГ II степени; Энзикс ДУО форте – 20 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (утром) + 20 мг эналаприла (вечером).

Эффективность и безопасность Энзикса оценивалась в исследовании ЭПИГРАФ-2, которое по дизайну являлось сравнительным рандомизированным многоцентровым, включавшим 9 центров в России и 1 центр в Сербии (6). Всего в исследование было включено 313 больных, которые были рандомизированы в две группы. В группу Энзикса вошли 211 пациентов, в группу контроля – 102 больных. В контрольной группе проводилось лечение другими классами антигипертензивных препаратов (кроме иАПФ и диуретиков). Через 2, 4 и 6 недель лечения в тех случаях, если не удавалось достичь целевого АД (< 140/90 мм рт. ст. для всех больных и < 130/80 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом), дозы Энзикса удваивались, а терапия больных, рандомизированных в группу сравнения, также корректировалась для достижения целевого АД. Общая длительность лечения составила 14 недель.

Все пациенты, рандомизированные в группу Энзикса, были разделены на две подгруппы в зависимости от исходного уровня АД.

В первой подгруппе 118 пациентам с АГ I степени и исходным систолическим АД 140-160 мм рт. ст. была назначена комбинация 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (соответствует форме Энзикс). В процессе лечения 88 (74,6%) из них продолжали принимать первоначальную дозу, а у 26 (22,1%) пациентов доза эналаприла была удвоена (10 мг утром + 10 мг вечером) при сохранявшейся дозе индапамида (2,5 мг утром), что соответствовало форме Энзикс ДУО. Только одному больному с АГ I сте-

пени потребовалось назначение комбинации 40 мг эналаприла (20 мг утром + 20 мг вечером) и 2,5 мг индапамида, что соответствовало форме Энзикс ДУО форте. Трое пациентов не завершили исследование.

Во второй подгруппе 93 пациентам с АГ II степени и систолическим АД 160-180 мм рт. ст. терапия началась с 20 мг эналаприла (по 10 мг утром и вечером) и 2,5 мг индапамида (соответствует форме Энзикс ДУО). В процессе лечения у 46 пациентов эта дозировка была сохранена, а у 45 больных доза эналаприла была увеличена до 40 мг/сут. (20 мг утром + 20 мг вечером) при неизменной дозе индапамида 2,5 мг, что соответствовало форме Энзикс ДУО форте. Еще 2 больным исходная доза эналаприла была уменьшена до 10 мг при сохранении исходной дозы 2,5 мг индапамида, что соответствовало форме Энзикс.

При анализе числа больных, у которых в результате лечения произошла нормализация уровня АД, некоторые преимущества имела группа пациентов, получавших Энзикс (72,5%), в сравнении с группой контроля (66,7%). И это несмотря на то, что систолическое АД в «опытной» группе было исходно на 2,7 мм рт. ст. выше, чем в контрольной. Если же суммировать общее количество больных, положительно отреагировавших на лечение (число пациентов с нормализацией АД или снижением систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. от исходного уровня), то к концу лечения оно достигло 82,4% в среднем по группе, принимавшей Энзикс, причем среди пациентов с АГ I степени эта величина составляла 89,8%, а у больных с АГ II степени – 77,2%.

Таким образом, раннее начало лечения больных с АГ I-II степени нефиксированной комбинацией эналаприла и индапамида (Энзикс) в сравнении с рутинной антигипертензивной терапией позволяет чаще достигать нормализации уровня АД. Кроме того, в группе Энзикса удалось достоверно уменьшать число пациентов с гипертрофией левого желудочка и протеинурией, улучшить качество жизни, снизить число госпитализаций и дополнительных визитов к врачу. Помимо всего про-

чего, терапия Энзиксом экономически выгодна.

Большое значение в настоящее время придается метаболическим эффектам антигипертензивной терапии. Суть метаболической теории заключается в том, что ряду антигипертензивных препаратов, например диуретикам и  $\beta$ -адреноблокаторам (особенно неселективным), свойственно ухудшение липидного профиля и усугубление инсулинорезистентности, что может в долгосрочной перспективе повышать риск развития сахарного диабета и снижать эффективность терапии в плане предупреждения развития ССО (7).

Недавно завершённые крупномасштабные исследования подтвердили правомочность метаболической теории. В группах пациентов, принимавших диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, иАПФ и АРА (8-10). В связи с этим эффективность антигипертензивной терапии необходимо оценивать не только с точки зрения достижения целевого АД, но и с позиций вероятности метаболических эффектов. Это в полной мере касается и комбинированной терапии.


Уместно подчеркнуть, что компоненты препарата Энзиск в этом отношении не вызывают опасений. Эналаприл, как показывают иссле-

дования, является метаболически нейтральным, а индапамид занимает особое место среди диуретиков. В рекомендуемых дозах (1,5-2,5 мг/сут.) он не только обеспечивает адекватный антигипертензивный эффект, но и также является метаболически нейтральным. Доказано, что индапамид не вызывает гипокалиемии, изменений в углеводном (11) и липидном профиле (12). Особенно убедительное свидетельство метаболической нейтральности индапамида получено в результате проведения метаанализа трех исследований, включивших в общей сложности 1195 пациентов. По итогам лечения ретардной формой индапамида в течение 9-12 месяцев влияния на углеводный и липидный профиль, а также уровень мочевой кислоты выявлено не было (13).

Индапамид, помимо мочегонного эффекта, оказывает вазодилатирующее действие за счет снижения содержания натрия в стенке артерий, регулирования поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудов, а также увеличения синтеза простагландина  $E_2$  в почках и простаглицлина в эндотелии (14). Таким образом, индапамид, оказывая более выраженное по сравнению с другими диуретиками прямое действие на сосуды, влияет на эндотелиальную функцию. Он оказывает антиоксидантное действие, повышая биодоступность NO и уменьшая

его разрушение (15). В исследовании LIVE доказана способность терапии индапамидом вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (16).

Таким образом, благодаря проекту ЭПИГРАФ была создана новая форма комбинированного препарата – нефиксированная комбинация, которая позволяет в реальной клинической практике добиться адекватного контроля АД у большинства пациентов. Присутствие двух антигипертензивных препаратов в одном двойном блистере безусловно будет способствовать повышению приверженности к лечению. Три различные дозировки Энзиска будут способствовать адекватному подбору нефиксированной комбинации в различных клинических ситуациях, связанных с различными степенями повышения АД. Кроме того, компоненты Энзиска эналаприл и индапамид являются метаболически нейтральными и обладают органопротективными свойствами, что позволяет использовать эту комбинацию у широкого круга пациентов – с метаболическими нарушениями, СД типа 2, поражением органов-мишеней.

Появление первой нефиксированной комбинации Энзиск значительно расширяет возможности комбинированной терапии и будет способствовать эффективному лечению пациентов с АГ. 

## Литература

- Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002; №1: 5-9.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМО-АГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 6 (Приложение 2).
- Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в России // Качественная клиническая практика. 2004; №1: 17-27.
- Reappraisal of European guidelines on hypertension management; a European Society of Hypertension Task force document // Journal of Hypertension. 2009; 27: 2121-2158.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. От имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ. Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертонии: оценка эффективности и безопасности рациональной комбинированной фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования // Сердце. 2005; Т. 2, №4: 3-7.
- Беленков О.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2. Эналаприл плюс индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности рациональной фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации эналаприла и индапамида (Энзиск). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2 // Сердце. 2005; Т. 4, №5: 277-286.
- Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press, 1994, London.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Rhonda M. et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial // JAMA. 2003; 21(290): 2805-61.
- The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // JAMA. 2002; 288: 2981-97.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. 2002; 359: 995-1003.
- Leonetti G., Rappelli A., Salvetti A. et al. Long-term effects of indapamide: final results of a two-year Italian multicenter study in systemic hypertension // Am J Cardiol. 1990; 65: 67-71.
- Harrower A.D.B., McFarlane G., Donnelly T. et al. Effect of indapamide on blood pressure and glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes // Hypertension. 1985; 7 (Suppl. II): 161-63.
- Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Drug safety. 2001; 24: 1155-65.
- Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles // Am J Med. 1988; 84 (Suppl. IB): 10-14.
- Schini V.B., Dewey J., Vanhoutte P.M. Related effects of indapamide on endothelium – dependent relaxations in isolated canine femoral arteries // Am J Cardiol. 1990; 65: 6-10.
- Gosse P.H., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus Enalapril 20 mg: LIVE study // J Hypertens. 2000; 18: 1465-75.