

Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ,
В.Д. САРГСЯН,
Н.Л. ВИННИЦКАЯ,

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины
Росмедтехнологий

Клиническое значение метаболических эффектов антигипертензивных препаратов

Еще в начале 90-х г. прошлого века на основании анализа крупномасштабных исследований было выдвинуто предположение о том, что метаболические эффекты антигипертензивных препаратов могут оказать влияние на эффективность терапии в долгосрочной перспективе (1). В основу этого предположения лег мета-анализ плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности длительной терапии БАБ и диуретиков в плане предупреждения ССО (2).

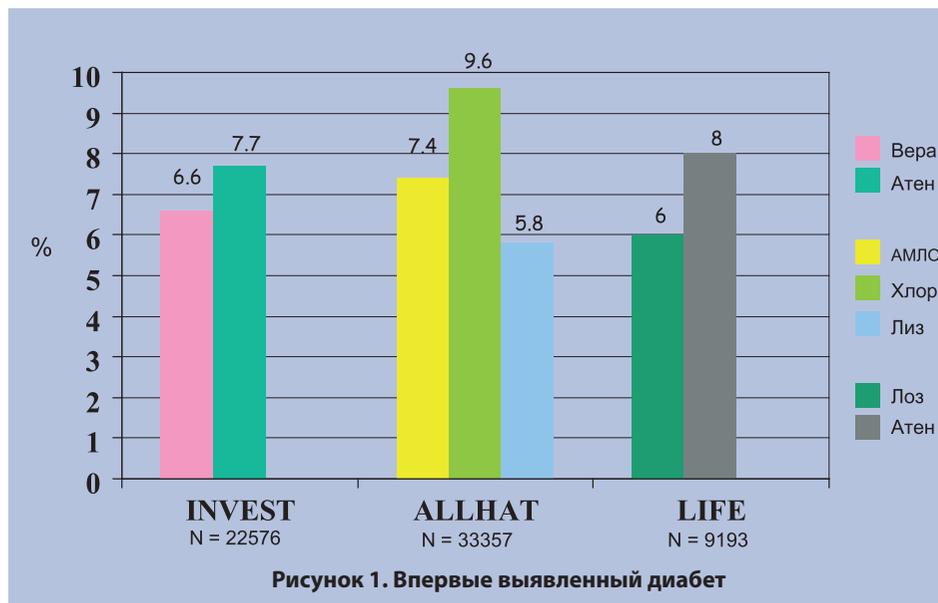
Как известно, БАБ и диуретики были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля АД, но и в плане снижения риска ССО. С другой стороны, указанный мета-анализ показал, что реальное снижение риска ССО было значительно ниже ожидаемого (рассчитанного на основании снижения уровня АД). Особенно это касалось ИБС. В группе лечения БАБ и диуретиками частота риска развития ИБС оказалась всего лишь на 14-16% ниже, чем в группе плацебо. Учитывая то,

что ИБС является основным осложнением АГ, эффективность терапии БАБ и диуретиками была признана недостаточной. В числе основных причин этого явления рассматривались и отрицательные метаболические эффекты этих классов препаратов, которые могли нивелировать положительный эффект от снижения АД. К негативным эффектам БАБ и диуретиков относят усугубление инсулинорезистентности, ухудшение липидного профиля и снижение толерантности к глюкозе. Таким образом, если положительный эффект от снижения АД конкурирует с проатерогенным и продиабетогенным эффектом антигипертензивной терапии, то возрастает риск развития СД, а в долгосрочной перспективе – и ССО. Дальнейшие исследования показали, что другие классы препаратов – антагонисты кальция, иАПФ, АРА – являются, как минимум, метаболически нейтральными. Крупномасштабные международные многоцентровые исследования убедительно подтвердили правомочность метаболической теории. Частота развития СД 2 типа на фоне применения антагониста кальция – верапамила SR в

исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study) (3), иАПФ – лизиноприла – в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) (4) и АРА – лозартана – в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) (5) была достоверно ниже, чем в группе получавших БАБ и диуретики (рисунк 1). Более того, в опубликованном в 2007 г. мета-анализе 22 исследований, который включал более чем 160000 пациентов, было установлено, что применение БАБ и диуретиков ассоциируется с более высоким риском развития СД, чем плацебо. В этом же мета-анализе было выявлено, что наименьший риск развития СД имеют иАПФ и АРА (6). В новых Европейских рекомендациях по лечению АГ появился раздел, озаглавленный «Риск развития сахарного диабета». Суть этого раздела сводится к тому, что при длительном лечении АГ необходимо выбирать метаболически нейтральные препараты, чтобы свести к минимуму риск развития СД. Особенно, это актуально для пациентов с метаболическим синдромом, у которых риск развития СД высокий, и самих больных с СД вследствие риска усугубления имеющихся метаболических нарушений. В этом плане подчеркивается необходимость осторожности при применении бета-блокаторов и диуретиков, особенно, при их сочетанном применении. Вместе с тем эксперты рекомендаций призывают к взвешенному подходу

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. Возможно, именно эти два класса препаратов обеспечивают контролирование практически всех механизмов повышения АД.

при использовании БАБ и диуретиков. Действительно, ряд БАБ, особенно неселективные, обладают отрицательными метаболическими эффектами и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы (метаболические нарушения, СД, ХОБЛ, периферический атеросклероз). Вместе с тем, современные суперселективные БАБ не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе и при МС и СД (7). К числу таких БАБ относят, как известно, метопролол, небиволол, бисопролол. Что касается диуретиков, то при МС необходимо избегать назначения высоких доз тиазидных диуретиков из-за увеличения риска развития СД, как это было показано в крупномасштабных исследованиях. То же самое относится и к пациентам с АГ и СД, поскольку применение высоких доз диуретиков может повысить риск развития сосудистых осложнений. В этой связи в Европейских рекомендациях особо отмечается роль использования метаболически нейтрального индапамида. Учет метаболических эффектов антигипертензивной терапии особенно актуален при комбинированной терапии, поскольку добиться целевого уровня АД в большинстве случаев возможно на фоне комбинированной терапии препаратами с различным механизмом действия, особенно в группах больных с высоким риском, которые реально наблюдаются у практических врачей. Это вполне естественно, поскольку один класс препаратов не в состоянии контролировать все патогенетические механизмы повышения АД: активность СНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, объем-зависимые механизмы. Существуют различные комбинации антигипертензивных средств. Согласно Российским национальным рекомендациям по АГ, среди комбинаций двух препаратов эффективными и безопасными считаются: диуретик + БАБ; диуретик + иАПФ, диуретик + АРА; антагонист каль-



ция дигидропиридинового ряда + БАБ; антагонист кальция + иАПФ, антагонист кальция + диуретик; α-адреноблокатор + БАБ; препарат центрального действия + диуретик (8). Возможны также комбинации иАПФ, антагониста кальция, АРА и диуретика с агонистом I₁ имидазолиновых рецепторов. Следует отметить, что в последних Европейских рекомендациях 2007 года по АГ сказано о необходимости ограничения некогда популярной комбинации диуретика и БАБ. В рекомендациях отмечается, что совместное применение двух указанных классов препаратов значительно увеличивает риск развития СД.

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 (9). Возможно, именно эти два класса препаратов обеспечивают контролирование практически всех механизмов повышения АД. Очень широкое распространение получили фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, которые значительно повышают приверженность пациентов к терапии АГ. Среди фиксированных комбина-

ций с успехом используются Нолипрел и Нолипрел-форте (2-4 мг периндоприла и 0,625-1,5 мг индапамида), Ко-ренитек (20 мг эналаприла и 12,5 мг гипотиазида), Тарка (180 мг изоптина СР и 2 мг трандолаприла). Вместе с тем фиксированные комбинации препаратов ограничивают возможности

Компоненты Энзика являются метаболически благоприятными. Эналаприл, как иАПФ, по определению является как минимум метаболически нейтральным, а индапамид занимает особое место среди диуретиков. В рекомендуемых дозах (1,5-2,5 мг в сутки) он не только обеспечивает адекватный антигипертензивный эффект, но также является метаболически нейтральным.

титрования доз при необходимости как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. В связи с этим важное значение имеет появление первой нефиксированной комбинации Энзика, содержащей два препарата в одном блистере – эналаприл и индапамид. Этот препарат своим появлением обязан проекту ЭПИГРАФ, который был осуществлен под эгидой Все-

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

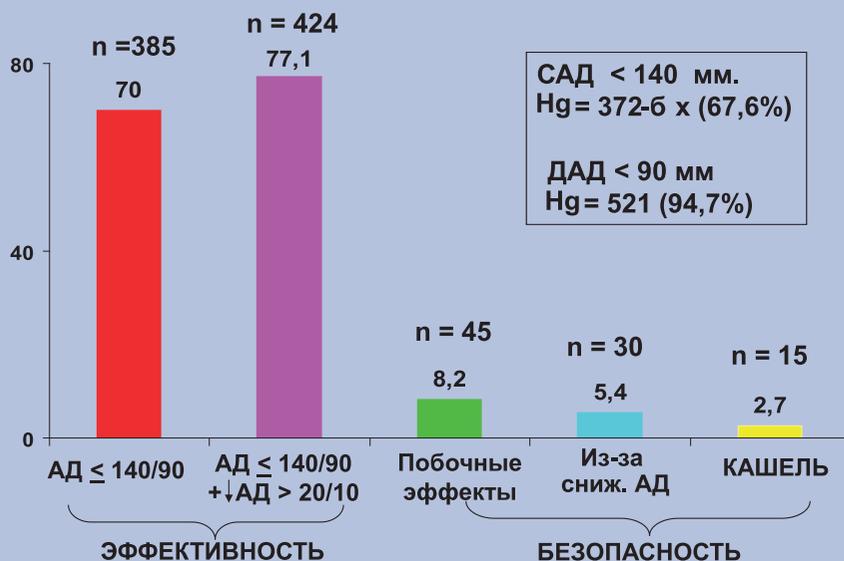


Рисунок 2. Основные результаты исследования ЭПИГРАФ

российского научного общества кардиологов (координатор – академик РАН Ю.Н. Беленков). Проект состоял из двух многоцентровых исследований: ЭПИГРАФ-1 и ЭПИГРАФ-2.

В открытом исследовании ЭПИГРАФ-1 принимали участие врачи 38 поликлиник из 17 городов России (10). 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 посто-

янной – 2,5 мг, то доза эналаприла варьировала в зависимости от исходного уровня АД. Вместе с тем, врачи имели возможность коррекции доз эналаприла в зависимости от достижения целевого уровня АД в течение 4 недель. 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 (< 140/90 мм рт. ст.). Процент пациентов, в целом отреагировавшим на лечение (снижение систолического и диастолического АД – 20/10 мм рт. ст.), составил 77,1%. Побочные реакции были отмечены лишь у 8,2% больных. Только у

2,7% пациентов отмечался кашель (рисунок 2). Главный вывод исследования состоял 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 о том, что эффективность антигипертензивной терапии у больных симптоматической АГ снижается. Особенно предпочтительным сочетанием эналаприла с индапамидом было у женщин, у которых монотерапия иАПФ может быть менее эффективной. Результаты исследования ЭПИГРАФ-1 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 (11). 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).

Данное исследование также подтвердило высокую эффективность сочетания эналаприла и индапамида. В группе пациентов, получавших Энзикс, 72,5% пациента достигли целевого уровня АД. Таким обра-

Фиксированные комбинации препаратов ограничивают возможности титрования доз при необходимости, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. В связи с этим важное значение имеет появление первой нефиксированной комбинации Энзикс, содержащий два препарата в одном блистере – эналаприл и индапамид.



Энвикс®

Эналаприл
Индапамид



ПН016087/О1 ПН016091/О1 ПН016102/О1



- 🕒 Стойкий антигипертензивный эффект в течение суток
- 🕒 Высокий комплаенс терапии
- 🕒 Безопасность для больных сахарным диабетом и нефропатией
- 🕒 Хорошая переносимость
- 🕒 Улучшение прогноза и повышение качества жизни

 **Hemofarm**

Ул.Трифоновская 45 Б.
тел.: (495) 221-70-40 факс.: (495) 221-70-46
www.hemofarm.ru

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. Помимо всего прочего, терапия Энзиксом экономически выгодна.

зом, 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. Помимо всего прочего, терапия Энзиксом экономически выгодна.

Очень важно, что компоненты Энзикса являются метаболически благоприятными. Эналаприл, как иАПФ, по определению является как минимум метаболически нейтральным, а индапамид занимает особое место среди диуретиков. В рекомендуемых дозах (1,5-2,5 мг в сутки) он не только обеспечивает адекватный антигипертензивный эффект, но и также является метаболически нейтральным. Доказано, что индапамид не вызывает гипокалиемии, изменений в углеводном (12) и липидном профиле

(13). Особенно убедительное свидетельство метаболической нейтральности индапамида получено в результате проведения мета-анализа 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 (14).

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 E₂ в почках и простаглицлина в эндотелии (15). Таким образом, индапамид, оказывая более выраженное по сравнению с другими диуретиками, прямое дей-

ствие на сосуды, влияет на ЭФ. Он оказывает антиоксидантное действие, повышая биодоступность NO и уменьшая его разрушение (16). Более того, в исследовании LIVE доказана способность терапии индапамидом вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (17).

Таким образом, благодаря проекту ЭПИГРАФ была создана новая форма комбинированного препарата – нефиксированная комбинация Энзикс, 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 Энзикса будут способствовать адекватному подбору нефиксированной комбинации в различных клинических ситуациях, связанных с различными степенями повышения АД. Очень важно, что присутствие метаболически благоприятных компонентов Энзикса гарантирует безопасность их применения у такой важной категории пациентов, как метаболический синдром и сахарный диабет. 

Список литературы:

- Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press, 1994, London.
- Collins R., Peto R., MacMahon S. et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context. Lancet. – 1990, 335; 827 – 838.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.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 December 3, 2003; № 21 (Vol 290): 2805 – 16.
- 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.
- Elliot W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. – 2007; 369: 210 – 207.
- 2007 Guidelines for the management of Arterial hypertension; Journal of Hypertension. – 2007, 25: 1105 – 1187.
- Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 3 (3) ч.1, 2004 стр. 105 – 120.
- Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России. Качественная клиническая практика, 2004: № 1:17 – 27.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. От имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ. Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности Рациональной комбинированной Фармакотерапии (Эпиграф). Первые результаты Российского многоцентрового исследования // Сердце. – 2005. – Т. 2. – № 4. – С. 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 эналаприли и индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2 // Сердце. – 2005. – Т. 4. № 5. – С. 277 – 286.
- 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 ADB, 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: H 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 Hipertens. – 2000; 18: 1465 – 75.