

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-

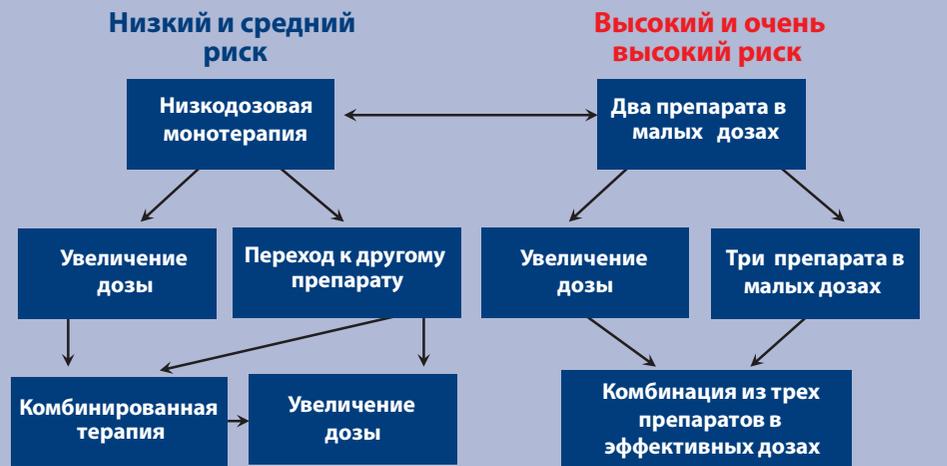


Рисунок 1. Выбор стартовой терапии для пациентов различных групп риска

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 + β -адреноблокатор; антагонист кальция + иАПФ; антагонист кальция + диуретик; α -адреноблокатор + β -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

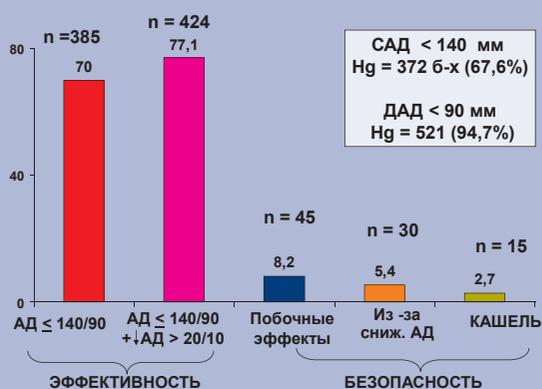


Рисунок 2. Основные результаты исследования ЭПИГРАФ

– 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 β -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 β -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.