



ФГУ ГНИЦ ПМ
Минздравсоц-
развития РФ,
Москва

Актуальные вопросы лечения артериальной гипертензии: фокус на комбинированную терапию

Д.м.н., профессор Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, А.С. САФАРЯН,
М.Б. СПАССКАЯ, В.Д. САРГСЯН

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в Российской Федерации. Это обусловлено, с одной стороны, широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень артериального давления), с другой – тем, что только у 23,2% пациентов с АГ достигаются целевые цифры артериального давления (АД) [1].

Как известно, достижение целевых уровней АД является одной из важнейших задач антигипертензивной терапии, основой для максимального снижения риска осложнений. Целевыми уровнями при лечении больных АГ должна быть величина АД менее 140/90 мм рт. ст. В дальнейшем при условии хорошей переносимости рекомендуется снижение АД до 130–139/80–89 мм рт. ст. Если не повысить эффективность антигипертензивной терапии, не увеличить процент адекватно леченных лиц с АГ, то ожидать существенного снижения сердечно-сосудистых осложнений не приходится.

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина 1 (БРА), антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (β-АБ), диуретики. В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использовать-

ся α-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина [2].

Для достижения целевых значений АД возможно использование двух стратегий стартовой терапии АГ: монотерапии и комбинированной терапии с последующим увеличением количества и/или доз лекарственного средства при необходимости. Монотерапия на старте лечения может быть выбрана для пациентов с низким или средним риском. Комбинация двух препаратов в низких дозах предпочтительна у больных с высоким или очень высоким риском ССО (рис. 1). Монотерапия базируется на поиске оптимального для больного препарата; переход на комбинированную терапию целесообразен только в случае отсутствия эффекта последней. Низкодозовая комбинированная терапия на старте лечения предусматривает подбор эффективной комбинации препаратов с различными механизмами действия.

Каждый из этих подходов имеет свои преимущества и недостатки. Преимущество низкодозовой

монотерапии состоит в том, что в случае удачного подбора лекарства, больному не придется принимать еще один препарат. Однако стратегия монотерапии требует от врача кропотливого поиска оптимального для больного антигипертензивного средства с частой сменой лекарств и их дозировок, что в конечном итоге ведет к снижению приверженности пациентов к лечению. Это особенно актуально для больных АГ 1 и 2 степени, большинство из которых не испытывают дискомфорта от повышения АД и не мотивированы к лечению.

По сути дела, большинству пациентов, состоящих на учете у практических врачей, необходима комбинированная терапия, поскольку на том этапе, когда они обращаются за помощью, у них уже имеются поражение органов-мишеней, сопутствующие заболевания (пациенты высокого или очень высокого риска) (табл. 1).

Комбинированная терапия имеет много преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД; уменьшение частоты возникновения побочных эффектов, как за счет меньших доз комбинируемых АГП, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопротекции и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений.

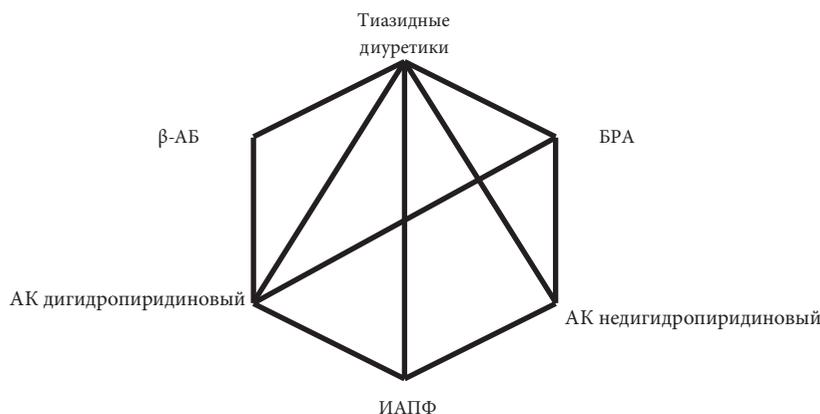


Рис. 2. Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов

следнее 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-1 позволили определить 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 1 степени; ЭНЗИКС ДУО – 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (утром) + 10 мг эналаприла (вечером) для больных АГ 2 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 [5]. 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. 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 1 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 1 степени 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 2 степени и систолическим АД 160–180 мм рт. ст. терапию начинали 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 основной 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 1 степени эта величина составляла 89,8%, а у больных с АГ 2 степени – 77,2%. Таким образом, раннее начало лечения больных с АГ 1–2 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 уменьшить число пациентов с гипертрофией левого желудочка и протеинурией, улучшить качество жизни больных, снизить число госпитализаций и дополнительных визитов к врачу. Помимо всего прочего, терапия Энзиксом экономически выгодна.



Таблица 2. Преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов

ИАПФ + ТД	ИАПФ + АК	БРА + ТД	БРА + АК
ХСН	ИБС	ХСН	ИБС
Диабетическая и недиабетическая нефропатия	ГЛЖ	Недиабетическая нефропатия	ГЛЖ
МАУ	Атеросклероз сонных и коронарных артерий	МАУ	Атеросклероз сонных и коронарных артерий
ГЛЖ	Дислипидемия	ГЛЖ	Дислипидемия
СД	СД	СД	СД
МС	МС	МС	МС
Пожилые	Пожилые	Пожилые	Пожилые
ИСАГ	ИСАГ	ИСАГ	ИСАГ
		Кашель при приеме ИАПФ	Кашель при приеме ИАПФ
АК + ТД	АК + β -АБ	ТД + β -АБ	
ИСАГ	ИБС	ХСН	
Пожилые	Атеросклероз сонных и коронарных артерий	Перенесенный ИМ	
ИБС	Тахикардия	Тахикардия	
	ИСАГ		
	Пожилые		
	Беременность		

Важное клиническое значение имеет присутствие в составе Энзикаса метаболически нейтрального диуретика индапамида. В настоящее время, как известно, метаболическим эффектам антигипертензивной терапии придается важное значение. Суть отрицательных метаболических эффектов ряда антигипертензивных препаратов, например диуретиков и β -адреноблокаторов (особенно неселективных), заключается в том, что свойственное им ухудшение липидного профиля и усугубление инсулинорезистентности может в долгосрочной перспективе повышать риск развития сахарного диабета (СД) [6].

Недавно завершены 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 [7–9]. 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 Энзикас в этом отношении не вызывают опасений. Эналаприл, как показывают исследования, 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 [10] и липидном профиле [11]. 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 [12].

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 [13]. 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 [14]. Более того, в исследовании LIVE доказана способность терапии индапамидом вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка [15].

Таким образом, благодаря проекту ЭПИГРАФ была создана новая форма комбинированного препарата – Энзикас – нефиксированная комбинация, которая позволяет в реальной клинической практике добиться адекватного контроля АД у большинства пациентов. Комбинация ИАПФ и диуретика имеет, согласно новым рекомендациям по АГ, широкое применение (табл. 2). Присутствие двух антигипертензивных препаратов в одном двойном блистере, безусловно, будет способствовать повышению приверженности к лечению. Три различные дозировки Энзикаса (ЭНЗИКС, ЭНЗИКС ДУО, ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ) будут способствовать адекватному подбору нефиксированной комбинации в различных клинических ситуациях, связанных с различными степенями повышения АД. ☺