

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ. РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ: ИНГИБИТОРЫ АПФ, ДИУРЕТИКИ, КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

*Г.В. Дзяк  
А.А. Ханюков  
О.В. Писаревская  
Ю.П. Люлька*

*Днепропетровская государственная  
медицинская академия*

**Резюме.** В статье приведены современные представления о принципах лечения больных с артериальной гипертензией. Подробно рассмотрены вопросы рационального выбора препаратов, комбинированной терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, лечение, комбинированная терапия.

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении многих лет являются ведущей причиной смерти населения в различных странах мира, в том числе и Украине. Согласно статистическим данным в нашей стране каждую минуту погибает один человек вследствие ССЗ, а количество жителей Украины с ССЗ, составляет более 24 млн человек. На сегодня об артериальной гипертензии (АГ) можно говорить, как о неинфекционной эпидемии, охватившей население всей планеты в XX в. Это заболевание справедливо считается одной из основных причин смертности и инвалидизации населения трудоспособного возраста. По данным официальной статистики в 2007 г. в Украине зарегистрированы более 11 млн больных с АГ (Амосова Е.Н., 1998; Артериальна гіпертензія — медико-соціальна проблема, 2002; Коваленко В.М. (ред.), 2004; Свіщенко Є.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008). Наибольшее распространение АГ имеет в старших возрастных группах. Среди людей молодого возраста распространенность АГ ниже, однако чем раньше она развивается, тем существеннее влияет на продолжительность жизни, уменьшая ее. Известно, что ожидаемая продолжительность жизни мужчины, у которого в возрасте 35 лет уровень артериального давления (АД) — 120/80 мм рт. ст., составляет 76 лет. В то же время ожидаемая продолжительность жизни 35-летнего мужчины с уровнем АД 150/100 мм рт. ст. составляет всего лишь 55 лет (при отсутствии врачебного вмешательства) (Смірнова І.П. та співавт., 1998; Артеріальна гіпертензія — медико-соціальна проблема, 2002; Сіренко Ю.М., 2002).

В нашей стране среди лиц с повышенным АД знают о существовании заболевания 67,8% сельских и 80,8% городских жителей, регулярно получают антигипертензивную терапию 38,3% сельских и 48,4% городских жителей, адекватно контролируют уровень АД (достижение целевых уровней АД) лишь 8,1 и 18,7% больных этих категорий соответственно (Свіщенко Є.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008).

Значение повышенного АД как фактора риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и хронической сердечной недостаточности (ХСН) доказано многочисленными исследованиями. В то же время установить этот фактор риска очень просто, а многие исследования убедительно доказали, что путем активного выявления и регулярного лечения пациентов с АГ можно на 40–50% снизить смертность от инсульта и в меньшей степени (на 15–20%) от ИБС (European Society of Hyper-

tension — European Society of Cardiology Guidelines Committee, 2003). Таким образом, проблема диагностики и адекватного лечения АГ уже давно перешла из разряда сугубо медицинской в медико-социальную (Ганджа И.М., Коваленко В.М. (ред.), 2002; Оганов Р.Г., 2002).

Современная классификация АГ в зависимости от уровня АД приведена в табл. 1 (Свищенко Є.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008).

Таблиця 1

**Классификация АГ в зависимости от уровня АД**

Категория	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.
Оптимальное АД	<120	<80
Нормальное АД	120–129	80–84
Высокое нормальное АД	130–139	85–89
АГ 1-й степени	140–159	90–99
АГ 2-й степени	160–179	100–109
АГ 3-й степени	≥180	≥110
Изолированная систолическая гипертензия	≥140	<90

При этом следует учитывать, что если величина систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) у пациента попадает в разные категории, следует ориентироваться на более высокую (Свищенко Є.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008).

Как отмечалось выше, повышение АД приводит к увеличению риска развития ССЗ. Стратификация риска у пациентов в зависимости от уровня АД указана в табл. 2 (Свищенко Є.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008).

Согласно Фремингемским критериям термины «низкий», «умеренный», «высокий» и «очень высокий» риск означают 10-летнюю вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (фатальных и нефатальных) <15; 15–20; 20–30 и >30% соответственно. С 2003 г. в практику европейской кардиологии внедрена еще одна модель оценки риска — шкала SCORE, с помощью которой можно оценить вероятность фатальных сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет. Шкала SCORE соответствует такой вероятности развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений: «низкий» риск — <4%, «умеренный» риск — 4–5%, «высокий» риск — 5–8% и «очень высокий» риск — >8% (Свищенко Є.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008).

Следует отметить, что наряду с АГ к факторам риска ССЗ относят также курение, дислипидемию, абдоминальное ожирение (окружность талии у муж-

чин >102 см, у женщин >88 см), высокое пульсовое АД у лиц пожилого возраста (>60 мм рт. ст.), наличие сахарного диабета, нарушение толерантности к глюкозе, микроальбуминурию, гиподинамию, поражение органов-мишеней, возраст >55 лет для мужчин и >65 для женщин, ССЗ в семейном анамнезе (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин) (European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines Committee, 2003; National High Blood Pressure Education Program, 2003; Свищенко Є.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008).

Целью лечения пациентов с АГ является снижение уровня АД <140/90 мм рт. ст. У пациентов высокого и очень высокого риска необходимо достижение еще более низкого уровня АД — <130/80 мм рт. ст. (при наличии хронической почечной недостаточности, протеинурии >1 г/сут целевой уровень АД не должен превышать 125/75 мм рт. ст.) (European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines Committee, 2003; Сиренко Ю.Н., 2006; Свищенко Є.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008).

Одной из частых ошибок среди практических врачей при определении тактики лечения пациентов с АГ является недостаточное внимание к изменению образа жизни пациента, которое предусматривает отказ от курения, уменьшение избыточной массы тела и чрезмерного потребления алкоголя, необходимость физических нагрузок, обогащение рациона свежими фруктами и овощами, а также уменьшение потребления поваренной соли, насыщенных жиров. Модификация образа жизни — обязательный компонент терапии как пациентов с угрозой развития АГ, так и больных с повышением АД независимо от его степени (Свищенко Є.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008; Moser M., 1999).

К препаратам первой линии для лечения больных с АГ относят диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антагонисты кальция пролонгированного действия и блокаторы бета-адренорецепторов (Meredith P.A., Elliott H.L., 1997; Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 2001; European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines Committee, 2003; National High Blood Pressure Education Program, 2003; Сиренко Ю.Н., 2006; Свищенко Є.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008).

Таблиця 2

**Стратификация риска ССЗ в зависимости от уровня АД**

Другие факторы риска и заболевания	АД, мм рт. ст.				
	Нормальное САД 120–129 или ДАД 80–84	Высокое нормальное САД 130–139 или ДАД 85–89	1-й степени САД 140–159 или ДАД 90–99	2-й степени САД 160–179 или ДАД 100–109	3-й степени САД ≥180 или ДАД ≥110
Нет факторов риска	Средний риск в популяции		Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
1–2 фактора риска	Низкий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный риск	Очень высокий риск
≥3 фактора риска или поражение органов-мишеней, или сахарный диабет	Умеренный риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ССЗ	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Хорошо известно, что различные классы антигипертензивных препаратов отличаются по оказываемым эффектам у пациентов определенных категорий. При выборе антигипертензивного препарата следует учитывать наличие сопутствующей патологии (табл. 3), профиль безопасности того или иного препарата (Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 2001; European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines Committee, 2003; National High Blood Pressure Education Program, 2003; Свіщенко Є.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008).

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРА АПФ ВИТОПРИЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АГ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Напомним, что основными требованиями к современному антигипертензивному препарату являются длительность и стабильность эффекта, регресс изменений органов-мишеней, коэффициент Т/Р >50%, удобство применения (1 раз в сутки), минимальное количество побочных эффектов и приемлемая цена (Сіренко Ю.М., 2002; Свіщенко Є.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008).

На наш взгляд, всем этим требованиям полностью соответствует ингибитор АПФ ВИТОПРИЛ (действующее вещество — лизиноприл, производитель — фармацевтическая компания «STADA», Германия). Биологические эффекты лизиноприла, являющегося гидрофильным ингибитором АПФ, определяются снижением уровня ангиотензина II в плазме крови вследствие ингибирования циркулирующего АПФ, снижением концентрации альдостерона в плазме крови. Максимальное снижение активности АПФ развивается через 6–8 ч после приема препарата внутрь, продолжительность эффекта достигает 24 ч, что обеспечивает возможность однократного приема в сутки, а следовательно, повышает приверженность пациентов к лечению. Особенностью лизиноприла является также поступление в организм в активной форме. Поскольку препарат не биотрансформируется в печени, не взаимодействует на уровне печени с лекарствен-

ными веществами и алкоголем, возможно применение этого ингибитора АПФ у пациентов с АГ и сопутствующими заболеваниями печени. Лизиноприл в ряде крупных рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал благоприятные эффекты на прогноз при сердечной недостаточности (ATLAS), при остром инфаркте миокарда и у постинфарктных пациентов (GISSI-3), у лиц с сахарным диабетом (EUCLID), при хронических заболеваниях почек. С учетом этих данных лизиноприл находит широкое применение при ХСН, ИБС (как при остром коронарном синдроме, так и хронических формах ИБС), при АГ, паренхиматозных заболеваниях почек. С учетом наличия выраженных органопротекторных свойств (кардио-, вазо-, ренопротекция, а также, вероятно, церебропротекция, ретинопротекция) лизиноприл находит применение у пациентов с сахарным диабетом (Meredith P.A., Elliott H.L., 1997; Мареев В.Ю., 2000; Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 2001; Лутай М.И., 2002). По данным, полученным в исследовании TROPHY, при применении лизиноприла у пациентов с ожирением II–III степени нормализации АД удалось достичь в 60% случаев, в то время как при лечении гидрохлоротиазидом — в 43%. При этом >50% больных получали лизиноприл в невысоких дозах — 10 мг/сут и около 45% — гидрохлоротиазид в сравнительно высоких дозах — 50 мг/сут (Reisin E. et al., 1997).

Цель нашего исследования — изучение эффективности ингибитора АПФ ВИТОПРИЛ при лечении больных с АГ.

### Объект и методы исследования

Обследованы 30 больных с эссенциальной АГ 1-й и 2-й степени в возрасте от 38 до 56 лет (средний возраст — 48,4±5,2 года, 15 пациентов с АГ 1-й степени и 15 пациентов с АГ 2-й степени). Длительность заболевания эссенциальной АГ составила 4,5±1,3 года. Диагноз эссенциальной АГ устанавливали при исключении всех причин, которые могли бы вызывать симптоматическую АГ. В исследование не включали пациентов, перенесших в предыдущие 2 мес острое нарушение мозгового кровообращения или острый коронарный синдром, а также больные с пороками сердца, ХСН, декомпенсированным сахарным диа-

Таблица 3

Сопутствующие заболевания	Показания к назначению антигипертензивных препаратов					Основание для рекомендаций
	Д	ИАПФ	БРА II	АК	ББ	
ХСН	+	+	+	-	+	Рекомендации EOK и AAC, исследования SOLVD, SAVE, AIRE, TRACE, CIBIS-II, MERIT-HF, Val-HeFT, COPERNICUS, ELITE-II
ИМ	-	+	?	-	+	Рекомендации EOK и AAC, исследования BHAT, SAVE, CAPRICORN, PREAMI
ИБС	+	+	?	+	+	Исследования ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, CONVINCENCE, EUROPA
СД	+	+	+	+	+	Рекомендации AAD, EOG, AAN, исследования UKPDS, ALLHAT, RENAAL, IDNT, ADVANCE
Поражение почек	-	+	+	Вп Дт	-	Рекомендации AAD, EOG и AAN, исследования Captopril Trial, RENAAL, IDNT, REIN, AASK
Инсульт или ТИА в анамнезе	+	+	+	+	-	PATS, PROGRESS, LIFE, VALUE, ONTARGET

ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, Д — диуретики, ИАПФ — ингибиторы АПФ, БРА II — блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК — антагонисты кальция, ББ — блокаторы бета-адренорецепторов, Вп — верапамил, Дт — дилтиазем, EOK — Европейское общество кардиологов, AAC — Американская ассоциация сердца, EOG — Европейское общество по борьбе с гипертензией, AAD — Американская ассоциация диabetологов, AAN — Американская ассоциация нефрологов.

бетом, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, дыхательной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью, хроническими заболеваниями печени.

За 5 дней до назначения лечения отменяли все антигипертензивные препараты, которые больные принимали до начала исследования (период «отмывания»).

Включенным в исследование пациентам с АГ 1-й степени рекомендовали применять препарат ВИТОПРИЛ в дозе 10 мг однократно утром. При отсутствии достижения целевого уровня АД через 2 нед дозу препарата повышали в 2 раза (20 мг/сут однократно). Пациентам с АГ 2-й степени был рекомендован ВИТОПРИЛ в дозе 20 мг однократно утром. При отсутствии достижения целевого уровня АД через 2 нед этой категории пациентов в дополнение к препарату ВИТОПРИЛ назначали индапамид в дозе 2,5 мг.

Период наблюдения составил 3 мес.

Оценку эффективности лечения проводили на основе динамики АД («очень хороший» антигипертензивный эффект — через 3 мес лечения уровень АД не превышал 140/90 мм рт. ст.; «хороший» — в конце периода наблюдения САД снижалось на  $\geq 10$  мм рт. ст., а ДАД на  $\geq 5$  мм рт. ст.; «неудовлетворительный» — снижение САД на  $< 10$  мм рт. ст. и/или снижение ДАД на  $< 5$  мм рт. ст.), а также субъективных жалоб пациента: головная боль, головокружение, фотопсия, боль и дискомфорт в области сердца, общая слабость, быстрая утомляемость, эмоциональная лабильность, расстройства сна. Степень выраженности жалоб определяли согласно шкале: 0 — отсутствие жалоб, 1 — незначительная выраженность, 2 — умеренная выраженность, 3 — значительная выраженность симптома.

Переносимость назначенного лечения оценивали следующим образом: «отлично» — побочные эффекты в течение периода наблюдения не возникали; «хорошо» — возникали побочные эффекты, не требующие отмены препарата; «неудовлетворительно» — возникали побочные эффекты, требующие отмены лечения.

Всем включенным в исследование пациентам, кроме общего клинического обследования, измеряли АД в кабинете врача (офисное АД, регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), выполняли эхокардиографию (эхоКГ), суточное мониторирование АД.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере Pentium-III с использованием программной системы Biostat. Определяли значения средней величины (M), среднеквадратичного отклонения (SD), ошибки средней величины (m), критерия достоверности t и достоверности p. Для оценки значимости отличий полученных результатов в разных группах больных использовали тест Стьюдента.

### Результаты

На фоне рекомендованной терапии наблюдались улучшение самочувствия пациентов, уменьшение интенсивности головной боли и головокружений, фотопсии, ощущений дискомфорта в области сердца, повышение работоспособности, нормализация сна (рис. 1).



Рис. 1. Изменения клинической симптоматики у включенных в исследование пациентов на фоне лечения

Через 3 мес лечения очень хороший эффект антигипертензивной терапии (уровень АД не превышал 140/90 мм рт. ст.) получен у 93,3% пациентов, хороший (САД снизилось на  $\geq 10$  мм рт. ст., а ДАД — на  $\geq 5$  мм рт. ст.) — у 6,7% пациентов. Поскольку у 7 больных из 15 с АГ 1-й степени, включенных в исследование, целевые уровни АД не были достигнуты через 2 нед, им рекомендовали повысить дозы препарата ВИТОПРИЛ в 2 раза (20 мг препарата однократно в сутки). В группе больных с АГ 2-й степени 5 из 15 больных через 2 нед понадобилось добавление индапамида для достижения целевого уровня АД. Динамика уровня АД по показателям, полученным при измерении офисного давления и по данным суточного мониторирования АД приведена в табл. 4.

Таблица 4  
Динамика уровня АД у включенных в исследование пациентов (M±m)

Показатель	Уровень АД, мм рт. ст.	
	до лечения	через 3 мес
Офисное САД, мм рт. ст.	168,8±4,5	131,4±3,1*
Офисное ДАД, мм рт. ст.	104,3±3,1	81,6±2,8*
Среднее суточное САД, мм рт. ст.	162,2±4,3	122,7±3,3*
Среднее суточное ДАД, мм рт. ст.	102,8±3,7	77,2±2,4*
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	165,7±4,9	127,4±3,7*
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	104,8±3,1	81,4±2,6*
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	157,1±4,4	117,3±3,8*
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	99,3±3,1	72,6±2,9*
Частота сердечных сокращений (ЧСС), уд./мин	72,3±4,1	71,4±4,5

\*Статистически достоверное различие между уровнем АД исходно и через 3 мес наблюдения ( $p < 0,01$ ).

В конце периода наблюдения у больных, включенных в исследование, отмечали тенденцию к снижению индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) (рис. 2).

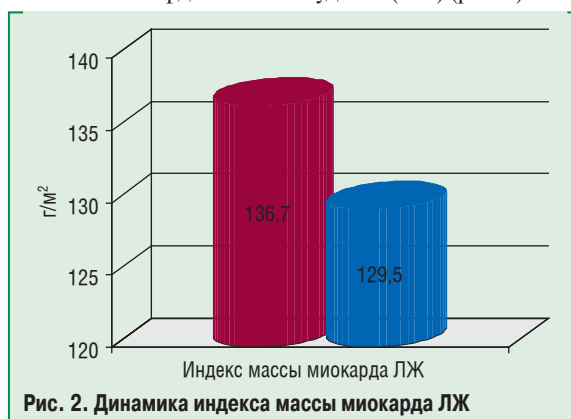


Рис. 2. Динамика индекса массы миокарда ЛЖ

Переносимость назначенной терапии в основной группе расценивалась как отличная у 96,7% больных (побочные эффекты в течение периода наблюдения не возникли) и хорошая у 3,3% пациентов (сухой кашель незначительной интенсивности, который не требовал отмены препарата).

Таким образом, ВИТОПРИЛ является эффективным и безопасным препаратом как в качестве моно-, так и комбинированной терапии с диуретиком при лечении пациентов с АГ 1–2-й степени.

### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АГ

Следует отметить, что необходимость в моно- или комбинированной терапии зависит от исходного уровня АД. У пациентов с АГ 1-й степени вероятность успеха монотерапии достаточно высока, тогда как в случае АГ 2-й и 3-й степени монотерапия эффективна лишь у 25–50% больных (Свищенко Е.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008). В рекомендациях Американского общества артериальной гипертензии говорится о необходимости назначения стартовой комбинированной терапии всем больным с уровнем АД >160/100 мм рт. ст. К тому же одним из компонентов этой терапии должен быть диуретик. По данным эпидемиологических исследований в Украине около 50% пациентов с АГ имеют уровень АД >160/100 мм рт.ст. А это означает, что половина больных с АГ должны принимать комбинированную терапию, включающую диуретик (National High Blood Pressure Education Program, 2003).

К преимуществам комбинированной терапии относят:

- влияние препаратов различных классов на разные физиологические системы, вовлеченные в регуляцию АД, потенцирование антигипертензивных эффектов за счет аддитивности или синергизма действия;
- доказанное увеличение количества больных, отвечающих на лечение, до 70–80%;
- нейтрализацию контррегуляторных механизмов, направленных на повышение АД;
- уменьшение количества требуемых визитов к врачу;
- возможность более быстрой нормализации АД без увеличения количества побочных эффектов;
- частую потребность в быстром и хорошо переносимом снижении АД и/или достижении низких целевых значений АД в группах высокого риска;
- возможность расширения показания для назначения;
- ослабление побочных эффектов, поскольку заменяют компоненты в более низких дозах.

Рассматривая вопрос комбинированной терапии АГ, следует учитывать существование различных подходов к ее проведению: использование нефиксированных (пациент принимает комбинацию таблеток, в каждую из которых входит лишь одно действующее вещество) и фиксированных комбинаций (пациент принимает таблетку, в состав которой входят несколько действующих веществ). Фиксированные комбинации в свою очередь подразделяются на низкодозовые (сочетание половинных дозировок антигипертензив-

ных препаратов; например ингибитора АПФ и тиазидного диуретика) и полнодозовые (сочетание полных дозировок антигипертензивных препаратов) (Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1999; Багрий А.Э., 2006).

Фиксированные комбинации широко используются при лечении АГ, что обусловлено простотой и удобством приема для пациентов, простотой прописывания препарата и снижением стоимости лечения. Однако наряду с преимуществами применения фиксированных комбинаций существуют и серьезные недостатки. Например, врач не может варьировать дозы из каждого входящего в комбинацию препаратов, что затрудняет лечение, особенно при появлении побочных эффектов, четко связанных с одним из входящих в комбинацию компонентов (Небиеридзе Д.В., 2006). В связи с этим особый интерес представляет создание нефиксированных комбинаций, содержащих два препарата в одном блистере, что позволит при необходимости варьировать дозы каждого из них.

### НЕФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ЭНАЛАПРИЛА С ИНДАПАМИДОМ. ЭНЗИКС

Одним из первых препаратов подобного типа стал ЭНЗИКС («Nemofarm», Сербия) — комбинация эналаприла с индапамидом. Выбор действующих веществ был не случаен. Дело в том, что в настоящее время очень важное значение придается не только антигипертензивной эффективности препаратов, применяемых при лечении АГ, но и метаболическим эффектам антигипертензивной терапии. Суть метаболической теории заключается в том, что ряду антигипертензивных препаратов, например диуретикам и блокаторам бета-адренорецепторов (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 сердечно-сосудистых осложнений (Kaplan N.M., 1998; Hansson L., Hedner T., 2000).

Недавно завершенные крупномасштабные исследования подтвердили правомочность метаболической теории. В группах пациентов, принимавших диуретики и блокаторы бета-адренорецепторов, частота развития сахарного диабета была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов к ангиотензину II (Сиренко Ю.М., 2002; ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, 2002; Свищенко Е.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2008). 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 ЭНЗИКС 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) последний не только обеспечивает адекватный антигипертензивный эффект, но также является метаболически нейтральным. Доказано, что индапамид не вызывает гипокалиемии, изменений в углеводном и липидном профилях (Nagower A.D. et al., 1985; Leonetti G. et al., 1990). Особенно убедительное свидетельство метаболической индифферентности индапамида получено в результате проведения метаанализа трех исследований, включивших в общей сложности 1195 пациентов. По итогам лечения ретардной формой индапамида в течение 9–12 мес влияние на углеводный и липидный профили, а также уровень мочевой кислоты не выявлено (Weidmann P., 2001).

Индапамид, помимо мочегонного эффекта, оказывает вазодилатирующее действие за счет снижения содержания натрия в стенке артерий, регулирования поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудов, а также повышения синтеза простагландина E<sub>2</sub> в почках и простаглицлина в эндотелии (Mignonneau J., 1988). Таким образом, индапамид, оказывая более выраженное по сравнению с другими диуретиками прямое действие на сосуды, влияет на эндотелиальную функцию. Оказывает антиоксидантное действие, повышая биодоступность NO и уменьшая его разрушение (Schini V.B. et al., 1990).

Созданию препарата ЭНЗИКС во многом способствовали результаты многоцентрового исследования ЭПИГРАФ, в котором принимали участие врачи 38 поликлиник из 17 городов России (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2005). Всего в исследование были включены 550 больных с АГ 2–3-й степени (исходное САД >160 мм рт. ст.), причем среди них были пациенты не только с эссенциальной, но и симптоматической АГ. Особенностью данного исследования явилось то, что уже в начале лечения больным назначали комбинацию эналаприла и индапамида. Причем если доза индапамида была постоянной — 2,5 мг, то доза эналаприла варьировалась в зависимости от исходного уровня АД. Вместе с тем врачи имели возможность корректировать дозы в зависимости от достижения целевого уровня АД в течение 14 нед. Средняя доза эналаприла в исследовании составила 15,2 мг. В результате терапии больных с АГ дифференцированными дозами эналаприла и индапамида удалось достичь существенного снижения как САД, так и ДАД. При этом у 70% пациентов удалось достичь целевого уровня АД, несмотря на его весьма высокий исходный уровень. 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).

Результаты исследования ЭПИГРАФ позволили отработать наиболее эффективные дозы эналаприла и индапамида для больных с АГ различной степени, что стало основой для создания трех видов препарата ЭНЗИКС: ЭНЗИКС — 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (однократный прием утром) для больных с АГ 1-й степени; ЭНЗИКС ДУО — 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (утром) + 10 мг эналаприла (вечером) для больных с АГ 2-й степени; ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ — 20 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (утром) + 20 мг эналаприла (вечером).

Эффективность и безопасность препарата ЭНЗИКС оценивали в исследовании ЭПИГРАФ-2, которое по дизайну являлось сравнительным рандомизированным многоцентровым, включавшим 9 центров в России и 1 — в Сербии (Беленков Ю.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2, 2005; Небиеридзе Д.В., 2006). Всего в исследование были включены 313 больных, рандомизированных в две группы. В группу препарата ЭНЗИКС вошли 211 пациентов, в группу контроля — 102. В контрольной группе проводили лечение другими классами антигипертензивных препаратов (кроме ингибиторов АПФ и диуретиков). Общая длительность терапии составила 14 нед.

При анализе количества больных, у которых в результате лечения нормализовался уровень АД, некоторые преимущества имела группа пациентов, получавших ЭНЗИКС (72,5%), в сравнении с группой контроля (66,7%). И это несмотря на то, что САД 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 (количество пациентов с нормализацией АД или снижением САД 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-й степени эта величина составляла 89,8%, а у больных с АГ 2-й степени — 77,2%.

Таким образом, раннее начало лечения больных с АГ 1–2-й степени нефиксированной комбинацией эналаприла и индапамида (ЭНЗИКС) в сравнении с рутинной антигипертензивной терапией позволяет чаще достигать нормализации уровня АД. Кроме того, в группе препарата ЭНЗИКС достоверно уменьшилось количество пациентов с гипертрофией ЛЖ и протеинурией, улучшилось качество жизни, уменьшилось количество госпитализаций и дополнительных визитов к врачу.

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ЭНЗИКС. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭПИГРАФ-2 УКРАИНА**

Эффективность и безопасность терапии препаратом ЭНЗИКС подтверждена результатами исследования ЭПИГРАФ-2 Украина (Сиренко Ю.М. та співавт., 2007).

Согласно протоколу в исследование включили 235 пациентов (6 центров в Украине), средний воз-

раст которых составил  $54,4 \pm 1,0$  года. Из них у 6 (2,6%) пациентов уровень АД был  $< 140/90$  мм рт. ст., у 101 (43%) — АГ 1-й степени, у 122 (51,8%) — АГ 2-й степени, у 6 (2,6%) — АГ 3-й степени. У пациентов с уровнем АД  $< 140/90$  мм рт. ст. был сахарный диабет 2-го типа. Они были включены в исследование из тех соображений, что целевые уровни АД у больных с сахарным диабетом —  $< 130/85$  мм рт. ст.

В зависимости от лечения все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (основную) вошел 161 пациент, которым был рекомендован прием препарата ЭНЗИКС по следующей схеме:

АГ 1-й степени и пациенты с сахарным диабетом и уровнем АД  $< 140/90$  мм рт. ст. — препарат № 1 ЭНЗИКС (однократный прием 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида утром);

АГ 2-й степени — препарат № 2 ЭНЗИКС ДУО (двукратный прием — 10 мг эналаприла + 2,5 мг индапамида утром и 10 мг эналаприла вечером);

АГ 2–3-й степени — препарат № 3 ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ (двукратный прием — 20 мг эналаприла + 2,5 мг индапамида утром и 20 мг эналаприла вечером).

2-ю (контрольную) группу составили 74 пациента. Врач самостоятельно принимал решения относительно назначения антигипертензивных препаратов. В соответствии с протоколом исследования больные с АГ, вошедшие в контрольную группу, не могли принимать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Если на момент включения в исследование у пациентов проводили антигипертензивный курс терапии, ее отменяли на 1–2 нед (период «отмывания»).

Если во время визита № 2 (через 4 нед от начала терапии) целевой уровень АД не был достигнут, дозу препарата повышали или добавляли другой препарат (группа контроля).

Первичная эффективность назначенной терапии определялась как частота достижения целевого уровня АД по данным офисного измерения АД и данным суточного мониторинга АД.

Длительность исследования составила 12 нед.

В начале исследования группы достоверно не отличались по основным клинико-демографическим показателям. В 1-й группе достоверно чаще отмечалась впервые выявленная АГ, средняя продолжительность уже существующей АГ была больше также в 1-й группе. По уровню офисного САД и ЧСС группы достоверно не отличались. Уровень офисного ДАД был достоверно выше в 1-й группе.

В начале исследования 47 (29,2%) пациентов 1-й группы и 19 (25,7%) — 2-й лекарственных средств не принимали. Большинство больных в обеих группах ранее принимали ингибиторы АПФ. Причем в основной группе предшествующий прием ингибиторов АПФ и диуретиков был достоверно чаще.

Для стартовой терапии в 1-й группе ЭНЗИКС был назначен 70 (43,5%) пациентам, ЭНЗИКС ДУО — 91 (56,5%) пациенту. Во 2-й группе 38 (51,4%) больным назначали блокаторы бета-адренорецепторов, 37 (50%) — антагонисты кальция, 19 (25,7%) — ди-

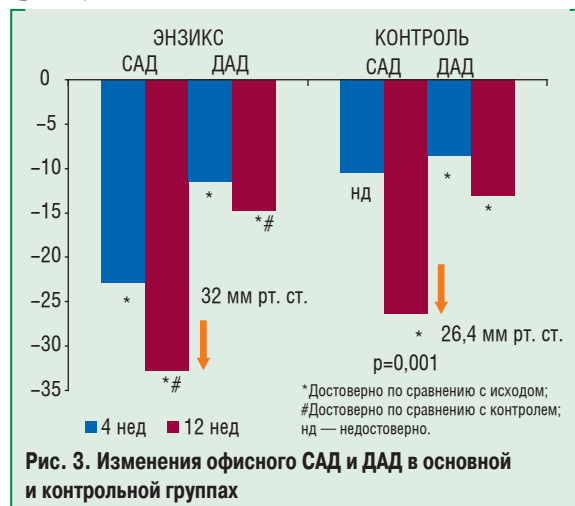
уретики, 3 (4,1%) — моксонидин. В целом на данном этапе во 2-й группе 47 (63,5%) пациентов получали монотерапию, 24 (32,4%) — два препарата, 3 (4,1%) — три антигипертензивных препарата.

Уже через 4 нед лечения отмечали достоверное снижение САД/ДАД в 1-й группе со  $158,8 \pm 0,9/96,2 \pm 0,6$  до  $135,9 \pm 1,0/84,7 \pm 0,7$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$  для обоих показателей). Во 2-й группе достоверно снизился лишь уровень ДАД с  $92,5 \pm 1,1$  до  $83,9 \pm 0,9$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Целевой офисный АД был достигнут у 109 (67,7%) пациентов 1-й группы и 37 (50%) 2-й.

Через 12 нед исследования 55 (34,2%) пациентов 1-й группы продолжали получать ЭНЗИКС, 68 (42,2%) — ЭНЗИКС ДУО и 38 (23,6%) пациентам был назначен ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ. При этом отмечали еще более достоверное снижение как САД, так и ДАД до  $126,1 \pm 0,7$  и  $81,5 \pm 1,7$  мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,001$ ). Целевой уровень АД был достигнут у 142 (88,2%) пациентов.

Во 2-й группе через 12 нед лечения 43 (58,1%) пациентов получали блокаторы бета-адренорецепторов, 42 (56,8%) — антагонисты кальция, 27 (36,5%) — диуретики, 4 (5,4%) — моксонидин, 3 (4,1%) — блокаторы рецепторов ангиотензина II, 2 (2,7%) — ингибиторы АПФ. На данном этапе 38 (51,4%) больных получали монотерапию, 29 (39,2%) — комбинацию двух препаратов, 7 (9,5%) — комбинацию трех препаратов. При этом величины САД и ДАД достоверно снизились в сравнении с началом исследования до  $129,0 \pm 1,2$  и  $79,4 \pm 0,9$  мм рт. ст. ( $p < 0,003$  и  $p < 0,001$ ). Целевой уровень АД был достигнут у 62 (83,7%) пациентов.

В среднем офисное САД и ДАД снизилось в основной группе на 32,7 и 14,7 мм рт. ст., что было достоверно больше, чем в группе контроля, соответственно 26,4 и 13,1 мм рт. ст. ( $p = 0,001$  и  $0,003$ ). То есть ЭНЗИКС более эффективно снижал уровень АД (рис. 3).



Динамика показателей суточного мониторинга АД представлена на рис. 4. В основной группе среднесуточное и среднее дневное САД/ДАД снизились на  $20,7/10,6$  и  $20,1/10,6$  мм рт. ст., что было достоверно больше, чем в контрольной группе —  $15,4/7$  и  $15,3/6,8$  мм рт. ст. соответственно ( $p = 0,018/0,026$  и  $p = 0,041/0,019$ ).

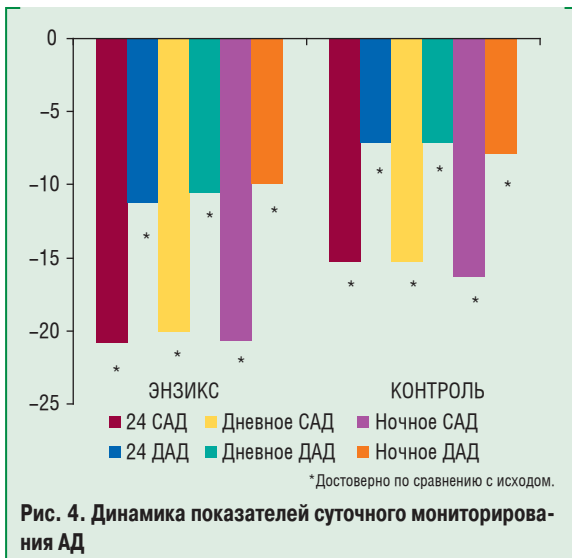


Рис. 4. Динамика показателей суточного мониторинга АД

В обеих группах наблюдалось достоверное снижение ЧСС. Это целиком закономерно для группы контроля, поскольку большинство пациентов получали блокаторы бета-адренорецепторов. Для 1-й группы такое влияние комбинированной терапии является свидетельством антиадренергического действия ингибитора АПФ эналаприла.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность проведенного лечения, когда за достаточно короткий период (12 нед) удалось достичь целевого уровня АД у >80% пациентов. Это стало возможным благодаря как использованию полнодозовой рациональной комбинации (группа препарата ЭНЗИКС), так и настойчивости и квалифицированности врачей, которые проводили исследование (группа контроля). При этом в группе препарата ЭНЗИКС достоверное снижение АД происходило гораздо быстрее (в отличие от группы контроля) — уже на 4-й неделе лечения.

В обеих группах не наблюдалось побочных эффектов терапии, требовавших отмены препаратов. В целом побочные реакции возникли у 5 (3,1%) пациентов 1-й группы (у 2 — повышение креатинина сыворотки крови более чем в 2 раза, у 2 — сухой кашель и у 1 — выраженная слабость). Во 2-й группе также побочные реакции возникли у 5 (6,8%) пациентов (у 2 — отеки на фоне приема антагонистов кальция, у 1 — покраснение лица после приема лекарственных средств, у 1 — слабость, у 1 — гиперкалиемия).

В целом проведенное многоцентровое исследование ЭПИГРАФ-2 Украина продемонстрировало высокую эффективность и хорошую переносимость препарата ЭНЗИКС у больных с АГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что на сегодня в арсенале кардиологов и терапевтов существуют препараты для эффективного и безопасного лечения АГ. При выборе антигипертензивной терапии следует принимать во внимание не только степень АГ, но и другие факторы риска (метаболический синдром), а также сопутствующие заболевания. Паци-

ентам с нарушениями функции печени (лизиноприл не проходит биотрансформацию в печени), ожирением (исследование TROPHY) следует отдавать предпочтение препарату ВИТОПРИЛ (лизиноприл) («STADA», Германия).

В свою очередь ЭНЗИКС имеет преимущество при необходимости назначения комбинированной терапии: нефиксированная комбинация позволяет контролировать и варьировать дозы препарата. Это важно как для пациентов, которым впервые рекомендована комбинированная терапия, так и для лиц пожилого возраста. С учетом доказанной метаболической нейтральности входящих в состав препарата ЭНЗИКС компонентов (эналаприл и индапамид) препарат можно применять у больных с метаболическим синдромом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Амосова Е.Н. (1998) Клиническая кардиология. В 2 т. «Здоров'я», «Книга-плюс», Киев, Т. I, 710 с.
- Артеріальна гіпертензія — медико-соціальна проблема (2002) Методичний посібник Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска Академії медичних наук України. Київ, 101 с.
- Багрий А.Э. (2006) Комбинированная терапия в лечении артериальной гипертензии: уверенные шаги. Новости медицины и фармации, 14: 13.
- Беленков Ю.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2 (2005) 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, 4(5): 3–9.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. от имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ (2005) Эналаприл Плюс Индапамид в лечении стабильной артериальной Гипертензии: оценка эффективности и безопасности РАциональной комбинированной Фармакотерапии (Эпиграф). Первые результаты Российского многоцентрового исследования. Сердце, 2(4): 3–7.
- Ганджа І.М., Коваленко В.М. (ред.) (2002) Внутрішні хвороби. Здоров'я, Київ, 990 с.
- Коваленко В.М. (ред.) (2004) Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращення. Київ, 125 с.
- Лутай М.И. (2002) Ангиопротекторное, противоатеросклеротическое действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Укр. кардіол. журн., 6(додаток): 4–12.
- Мареев В.Ю. (2000) Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на разных уровнях. Практикующий врач, 18: 23–24.
- Небиеридзе Д.В. (2006) Комбинированная терапия артериальной гипертензии: современные подходы. Фарматека, 3(118), репринт, 3 с.
- Оганов Р.Г. (2002) Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 1: 5–9.
- Свіщенко Є.П., Багрий А.Е., Єна І.М., Коваленко В.М., Коваль С.М., Мелліна І.М., Полівода С.М., Сіренко Ю.М., Смірнова І.П. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2008) Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-те вид., випр. і доп. ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», Київ, 55 с.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. (1999) Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Кардиология, 39(8): 84–96.



Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. (2001) Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Ч. 3. Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов. Москва, 164 с.

Сиренко Ю.Н. (2006) Артериальная гипертензия: какова наша главная цель? Укр. мед. вісн. *Therapia*, 3: 12–16.

Сиренко Ю.М. (2002) Артеріальна гіпертензія 2002. 2-ге вид., доп. МОРІОН, Київ, 204 с.

Сиренко Ю.М., Радченко Г.Д., Амосова К.М., Дзяк Г.В., Дядик О.І., Андрієвська С.О., Целуйко В.Й., Іванів Ю.А., Багрий А.Е., Поліщук С.А., Андрєєв Є.В., Ханюков О.О., Бессмертна Г.О., Слободян О.Л., Кузів О.С., Радченко О.В., Жадан А.В. (2007) Еналаприл плюс індапамід при лікуванні артеріальної гіпертензії: оцінка ефективності та безпеки раціональної фармакотерапії. Застосування нефіксованої комбінації еналаприлу і індапаміду (ЕНЗИКС®) (результати багаточентрового дослідження ЕППГРАФ-2 в Україні. Укр. мед. часопис, 3(59): 61–70 (<http://www.umj.com.ua/ukr/archive/59/119.html>); [http://www.umj.com.ua/archive/59/pdf/119\\_ukr.pdf](http://www.umj.com.ua/archive/59/pdf/119_ukr.pdf)).

Смірнова І.П., Горбась І.М., Кваша О.О. (1998) Артеріальна гіпертензія: епідеміологія і статистика. Укр. кардіол. журн., 6: 3–8.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 288(23): 2981–2997.

European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines Committee (2003) 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.*, 21(6): 1011–1053.

Hansson L., Hedner T. (2000) Hypertension Manual. Layout Bohlin Production AB, 128 p.

Harrower A.D., McFarlane G., Donnelly T., Gray C.E. (1985) Effect of indapamide on blood pressure and glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes. *Hypertension*, 7(6 Pt 2): II161–II163.

Kaplan N.M. (1998) Clinical Hypertension (With a chapter by Ellin Lieberman), 7th ed. Williams&Wilkins, Baltimore, USA.

Leonetti G., Rappelli A., Salvetti A., Scapellato L. (1990) Long-term effects of indapamide: final results of a two-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 65(17): 67H–71H.

Meredith P.A., Elliott H.L. (1997) ACE Inhibition and 24-hour Control of Blood Pressure. Science Press, London, 64 p.

Mironneau J. (1988) Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am. J. Med.*, 84(1B): 10–14.

Moser M. (1999) Clinical management of Hypertension. Fourth edition. Caddo: Professional Communications, Inc., 240 p.

National High Blood Pressure Education Program (2003) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Express). U.S. Department of Health and Human Ser-

vices, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication No. 03-5233 (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/express.pdf>).

Reisin E., Weir M.R., Falkner B., Hutchinson H.G., Anzalone D.A., Tuck M.L. (1997) Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension*, 30(1 Pt. 1): 140–145.

Schini V.B., Dewey J., Vanhoutte P.M. (1990) Effects of indapamide on endothelium-dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. *Am. J. Cardiol.*, 65: 6H–10H.

Weidmann P. (2001) Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf.*, 24(15): 1155–1165.

## АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ. РАЦІОНАЛЬНИЙ ВИБІР ПРЕПАРАТІВ: ІНГІБІТОРИ АПФ, ДІУРЕТИКИ, КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ

Г.В. Дзяк, О.О. Ханюков, О.В. Писаревська,  
Ю.П. Люлька

**Резюме.** У статті наведено сучасні уявлення про принципи лікування хворих з артеріальною гіпертензією. Детально розглянуті питання раціонального вибору препаратів, комбінованої терапії.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, лікування, комбінована терапія.

## ACTUAL QUESTIONS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY. RATIONAL CHOICE OF DRUGS: ACE INHIBITORS, DIURETICS, COMBINED TREATMENT

G. V. Dzyack, A. A. Khanyukov, O. V. Pisarevskaya,  
J. P. Ljul'ka

**Summary.** Modern principles of treatment of patients with arterial hypertension are presented in the article. The questions of rational choice of antihypertensive drugs and combined treatment are considered in detail.

**Key words:** arterial hypertension, therapy, combined treatment.

□

### Адрес для переписки:

Дзяк Георгій Вікторович  
49044, Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9  
E-mail: [hoster@dsma.dp.ua](mailto:hoster@dsma.dp.ua)