

Современные подходы к фармакотерапии артериальной гипертензии

В.В.Косарев, С.А.Бабанов

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ

История изучения артериальной гипертензии (АГ), ее факторов риска, особенностей диагностики лечения и профилактики насчитывает уже более 150 лет. У человека впервые артериальное давление (АД) было измерено в 1856 г. Февром у больного во время ампутации бедра. Оно оказалось равным 120 торр (символ «торр» был принят в честь Торричелли для обозначения давления в 1 мм рт. ст./см²). Очевидно, что такой «кровавый» метод измерения АД у человека было невозможно использовать во врачебной практике. Созданию же неинвазивного метода измерения АД способствовали два открытия, обеспечившие возможность успехов кардиологических исследований в XX в.: описание сфигмоманометра Рива-Роччи в 1896–1897 гг. и открытие тонов Короткова в 1905 г. Н.С.Коротков впервые доложил об открытом им звуковом (аускультативном) методе измерения АД у человека 8 ноября 1905 г. на научной конференции врачей Императорской военно-медицинской академии. Открытие Н.С.Коротковым в 1905 г. закономерностей звуковых явлений при декомпрессии плечевой артерии легло в основу аускультативного метода определения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, который принципиально не изменился за прошедшее столетие. Теоретическое обоснование аускультативным феноменам, описанным Н.С.Коротковым, было дано благодаря работам профессора М.В.Яновского, заведовавшего в то время кафедрой диагностики и общей терапии Военно-медицинской академии.

Первое адекватное название АГ было предложено в 1911 г. Е.Франком – «эссенциальная гипертония» – болезнь, при которой по неизвестной тогда причине АД повышается хронически и со временем прогрессирует с обострениями и ремиссиями. Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г.Ф.Лангом в 1948 г., соответствует употребляемому в других странах понятию «эссенциальная гипертензия». В настоящее время под термином АГ подразумевают синдром повышения АД при «гипертонической болезни» и «симптоматических АГ» [1–4].

Учитывая высокую распространенность АГ среди взрослого населения Российской Федерации (до 30%), сопряженный с ней риск кардиоваскулярных осложнений, жесткий контроль АД и стремление к удержанию его на оптимальном уровне становятся первоочередной задачей [1, 4]. Рациональная фармакотерапия АГ невозможна без знания патогенеза заболевания и воздействия на его основные звенья. В настоящее время большое значение в патогенезе АГ отводится активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и, следовательно, важнейшее значение в терапии АГ должно придаваться подавлению негативного воздействия РААС. В настоящее время для эффективного противодействия негативным влияниям РААС используются три группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) II (сартаны) и альдостероновые антагонисты.

Слово «ренин» прозвучало впервые в Москве в августе 1897 г. в Большом театре на XII Международном конгрессе врачей в докладе «Niere und Kreislauf» («Почка и кровообращение») из уст профессора Стокгольмского Каролинского университета Роберта Тигерштедта. Р.Тигер-

штедт вместе со студентом (Per Gustav Bergman) установил, что внутривенное введение кролику водного экстракта коркового слоя почки сильно повышает давление крови. Авторы заключили, что почка вырабатывает суживающий сосуды белок, и назвали его «ренин». В 1934 г. Harry Goldblatt с сотрудниками наблюдал повышение АД у собак после пережатия почечной артерии. В 1935 г. практически одновременно поисками ренина занялись две исследовательские группы: Page, Helmer и Kohlstaedt в Индианаполисе (США), Braun-Menendez, Fasciola и Leloir в Буэнос-Айресе (Аргентина). К 1939 г. и те и другие показали, что сам по себе выделяемый почками ренин вазопрессорной активностью не обладает. Выделяемое почками вещество оказалось ферментом, запускающим каскад реакций, приводящих к появлению вазоактивного октапептида (цепочки из 8 аминокислот). Это вещество ученые из США обозначили как angiotonin, аргентинские исследователи назвали его hypertension. А в 1958 г. октапептид получил знакомое нам гибридное название «ангиотензин II» (АТ II), и была сформулирована концепция о функционировании РААС.

В 1971 г. был синтезирован первый в мире ИАПФ – тепротид. В результате дальнейших исследований в той же лаборатории D.Cushman и M.Ondetti в 1975 г. синтезировали первый пероральный ИАПФ, который в дальнейшем получил название «каптоприл». В 1980 г. был синтезирован эналаприл – высокоэффективный ИАПФ, используемый при АГ как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированных препаратов.

Основные эффекты ИАПФ (эналаприла) обусловлены блокадой АПФ: устранение вазопрессорного, антидиуретического и антинатрийуретического действия АТ II, усиление сосудорасширяющего, диуретического и натрийуретического действия брадикинина и других эндогенных вазодилататоров (простагландинов J2 и E2, натрийуретического пептида, эндотелиального фактора релаксации), а также опосредованной блокадой активности симпатoadренальной системы путем торможения синтеза норадреналина.

В рандомизированном двойном слепом исследовании HANE [5] в параллельных группах проводилось сравнение гидрохлоротиазида, атенолола, нитрендипина и эналаприла. Целевое АД достигнуто к 8-й неделе: в группе атенолола – у 63,7%, в группе эналаприла – у 50%, в группах гидрохлоротиазида и нитрендипина – у 44,5%. К 48-й неделе эффективность была 48,0, 42,7, 35,4 и 32,9% соответственно. Достоверно чаще больные прекращали применение нитрендипина (28 больных, p=0,001). В рандомизированном исследовании SLIP [6] в параллельных группах проводилось сравнение верапамила SR и эналаприла. Монотерапии было достаточно в 65,1% случаев. Препараты выражено снижали АД и уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

В исследовании TOMHS [7] в параллельных группах проводилось сравнение ацебутолола, амлодипина, хлорталидона, доксазозина, эналаприла и плацебо. АД снижалось во всех группах, но достоверно больше – в группах активной терапии, чем в группе плацебо. Летальность и основные сердечно-сосудистые события были недостоверно выше в группе плацебо, значимых различий между группами активной терапии не выявлено.

Таблица 1. Показатели фармакокинетики и дозы тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

Препарат	Биодоступность, %	Время полувыведения, ч	Основной путь элиминации	Средняя доза, мг/сут
Гидрохлоротиазид	60–80	10–12	Почки	12,5–50
Хлорталидон	60–65	24–50	Почки+печень	25–100
Индапамид	90–100	15–25	Почки+печень	1,25–5
Ксипамид	70–90	5–7	Почки+печень	10–40
Клопамид	60–80	4–6	Почки	10–20

Применение эналаприла уменьшает риск развития сердечно-сосудистых событий. Так, рандомизированное открытое со слепой оценкой конечной точки исследование ANBP2 (6083 больных, длительность 4,1 года) по сравнению применения эналаприла и диуретиков выявило, что риск сердечно-сосудистых событий или смерти у больных, получавших ИАПФ, был на 11% меньше, чем у принимавших диуретики ($p=0,05$). Способность эналаприла уменьшать риск осложнений и летального исхода была особенно выражена у мужчин в отношении риска инфаркта миокарда [8].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом с параллельными группами сравнения исследовании ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes), изучавшем влияние 5-летнего интенсивного и умеренного снижения АД с помощью нисолдипина и эналаприла у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) с АГ ($n=470$) в сравнении с нормотензивными пациентами с СД 2 ($n=480$), было показано достоверное снижение частоты инфаркта миокарда в группе эналаприла (5 случаев против 25 случаев, $p=0,001$) по сравнению с группой нисолдипина при одинаковом снижении АД, уровня глюкозы и липидов крови.

Индапамид, созданный в 1974 г, занимает особое место среди диуретиков, он обеспечивает в рекомендуемых дозах (1,5–2,5 мг/сут) не только адекватный антигипертензивный эффект, но и остается метаболически нейтральным [9, 10] (табл. 1). Его метаболическая нейтральность доказана проведенным метаанализом трех исследований (1195 больных), в которых ретардная форма индапамида, применяемая в течение 9–12 мес, не оказывала влияния на углеводный и липидный профиль, а также уровень мочевой кислоты [11]. Индапамид обладает вазодилатирующим действием 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 [12]. Индапамид оказывает более выраженное по сравнению с другими диуретиками прямое действие на сосуды, влияет на эндотелиальную функцию, обладает антиоксидантным действием, повышает биодоступность оксида азота и уменьшает его разрушение [13]. Более того, в исследовании LIVE доказана способность терапии индапамидом вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка [14].

В исследовании В.И.Подзолкова, М.В.Платоновой, В.А.Булатова (2001 г.) доказана эффективность использования индапамида в терапии АГ. Прием препарата улучшает общее самочувствие пациентов, приводит к уменьшению (или исчезновению) головокружения (у 82%), головных болей (у 58%), кардиалгии (у 100%), повышает работоспособность (у 80%). Отмечено достоверное снижение САД за сутки, день, ночь на 14,5, 14,9 и 18 мм рт. ст. соответственно. Среднесуточное, дневное и ночное ДАД снизилось соответственно на 8,8, 8,9 и 14,3 мм рт. ст. Выявлено достоверное уменьшение индекса вариабельности АД [15].

Также доказана роль индапамида (прежде всего его пролонгированных форм) в профилактике деменции. В исследовании [16] обследованы 26 больных пожилого возраста (60–74 года, средний возраст $65,2 \pm 5,9$ года) с нелеченой или неэффективно леченной эссенциальной АГ 1–2-й степени. Через 24 нед лечения отмечено

достоверное снижение как дневного, так и ночного САД и ДАД. После проведенного лечения имело место достоверное улучшение ($p<0,05$) в зрительно-логической сфере: количество больных, неправильно выполнивших тесты, уменьшилось с 37 до 12%.

Цель лечения АГ – стабилизация уровня АД, достижение целевых уровней, снижение вероятности сердечно-сосудистых событий – достигается в настоящее время путем назначения нескольких антигипертензивных препаратов, а также использованием комбинированных антигипертензивных лекарственных средств [4, 17].

История применения комбинированных гипотензивных препаратов относится к тому времени, когда начали разрабатываться сами принципы лечения АГ. Еще в 1950–60-е годы были созданы первые препараты, содержащие компоненты с различным механизмом действия и определившие на долгое время тактику лечения больных-гипертоников. Одним из их создателей был А.Л.Мясников, предложивший комбинацию, содержащую резерпин, тиазидный диуретик, миотропный спазмолитик бендазол и седативный препарат нембутал. Долгие годы также использовалась комбинация резерпина, гидрохлоротиазида и гидралазина.

Современный интерес к комбинированным препаратам подтверждается, например, тем, что поиск в интернет-поисковике Google сочетания «комбинированная терапия» выдает 746 тыс. страниц. Сужение поиска до сочетания «комбинированная терапия гипертензии» возвращает 188 тыс. страниц, что демонстрирует всеобщий интерес к комбинированной терапии вообще и антигипертензивной комбинированной терапии в частности. Обращение к portalу ClinicalTrials.gov – международному ресурсу, где приведены зарегистрированные клинические испытания, дает цифру менее 400 исследований различных комбинаций при повышенном АД.

Правильность выбора в качестве терапии АГ комбинированного препарата подтверждается данными отдела системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, согласно которым монотерапию удалось использовать лишь у 33% пациентов с АГ, у 22% для достижения целевого АД требовалось применение 2 препаратов, а у 25% – 3 лекарственных средств. В 10% случаев потребовалась терапия 4 препаратами, а 2% пациентов нуждались в 5-компонентной антигипертензивной терапии. По данным исследования РОСА, в группе произвольного лечения монотерапию получали 34,1% пациентов; 2-компонентную терапию – 40,2; 3-компонентную – 21,1 и 4-компонентную – 4,6% [18].

Несомненно, что преимущества комбинированной терапии АГ заключаются в:

- простоте назначения и удобстве для больного и врача, простоте процесса титрования самой комбинации, что улучшает приверженность больного лечению;
- значительном усилении антигипертензивного действия за счет взаимного потенцирования эффекта отдельных препаратов;
- снижении частоты нежелательных явлений, что связано с использованием более низких доз препаратов и взаимной нейтрализации побочных эффектов;
- более эффективной защите органов-мишеней и, следовательно, более выраженном снижении риска осложнений;

Таблица 2. Варианты комбинированной антигипертензивной терапии и их оценка

Оценка комбинации препаратов	Сочетаемые группы
Рациональная	Диуретик+БАБ
	Диуретик+ИАПФ
	Диуретик+БРА II
	ИАПФ + антагонист кальция
	БАБ + антагонист кальция
	БАБ + антагонист кальция
Менее рациональная, но возможная	Антагонист кальция + диуретик
	БАБ+ИАПФ
Нерациональная	БАБ + антагонист кальция недигидропиридинового ряда
	Антагонист кальция + α -блокатор

Таблица 3. Сравнение эффектов ИАПФ и антагонистов рецепторов АТ II

ИАПФ	Антагонисты рецепторов АТ II
Неполная блокада синтеза АТ II	Полное блокирование негативного действия АТ II (на АТ I)
Одновременное снижение защитных эффектов АТ II (через АТ II)	Стимуляция защитных эффектов АТ II (через АТ II)
Нарушение деградации брадикинина (рост синтеза простаглицлина и оксида азота)	Отсутствие влияния на брадикинин
Органопротекторное действие	Органопротекция – ?
Кашель, ангионевротический отек, эмбриотоксическое действие	Диарея, тошнота, абдоминальная боль, повышение активности печеночных трансаминаз, анемия и снижение гематокрита

• снижении стоимости лечения (цена комбинированных препаратов обычно ниже, чем компонентов, прописываемых по отдельности).

В настоящее время широко используются комбинации ИАПФ и диуретиков, комбинации сартанов с диуретиками (гидрохлоротиазид, индапамид) – табл. 2 [4, 23, 24]. При назначении комбинированной терапии выбор, несомненно, следует делать в пользу комбинации ИАПФ и диуретика в силу того, что данная комбинация обладает большей доказательной базой, отсутствием метаболического действия, выраженным кардиопротективным и нефропротективным действием, а также более низкой стоимостью по сравнению с комбинированными препаратами на основе сартанов и диуретиков (табл. 3).

Кроме того, над сартанами в определенной степени довлеет дискуссия об «инфарктном парадоксе» сартанов, развернувшаяся после статьи M.Strauss и A.Hall «Блокаторы ангиотензиновых рецепторов могут увеличивать риск развития инфаркта миокарда. Раскрытие сути инфарктного парадокса БРА», опубликованной в журнале *Circulation*, неподтвержденном и опровергнутом дальнейшими исследованиями. M.Strauss и A.Hall был выполнен метаанализ клинических исследований с целью оценить влияние сартанов на риск развития инфаркта миокарда. Общая смертность при приеме сартанов не уменьшалась (отношение шансов – ОШ 1,01; 95% доверительный интервал – ДИ 0,96–1,06, $p=0,8$), в то время как частота развития инфаркта миокарда достоверно увеличивалась на 8% (95% ДИ 1–16, $p=0,03$).

Оптимальность сочетания ИАПФ и индапамида в лечении АГ подтверждается и результатами фармакоэпидемиологических исследований. Так, по данным исследования ПИФАГОР III, в настоящее время комбинация ИАПФ и тиазидного или тиазидоподобного диуретика по-прежнему является наиболее часто назначаемой из всех нефиксированных и фиксированных комбинаций лекарственных препаратов среди комбинаций антигипертензивных препаратов – 90% врачей предпочитают назначать комбинации ИАПФ с диуретиком, 52% – β -адреноблокаторов (БАБ) с диуретиком, 50% – блокаторов кальциевых каналов с ИАПФ или БАБ [36]. При этом по сравнению с 2002 г. подавляющее большинство (около 70%) врачей предпочитают использовать комбинированную терапию в виде свобод-

ных (69%), фиксированных (43%) и низкодозовых (29%) комбинаций и лишь 28% продолжают применять тактику монотерапии [25].

Одним из наиболее ярких примеров оптимального лекарства для комбинированной антигипертензивной терапии является нефиксированная комбинация ИАПФ и диуретика в препарате Энзиск, содержащем 2 лекарства в одном блистере – эналаприл и индапамид. Тиазидный диуретик + ИАПФ, входящие в состав препарата, – высокоэффективная и безопасная комбинация, обеспечивающая воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия и воды и активацию РААС [19–22].

Фармакокинетика препарата Энзиск

Эналаприл: после приема внутрь около 60% всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), биодоступность препарата составляет 40%. Эналаприл быстро и полностью гидролизует в печени с образованием активного метаболита – эналаприлата, который является более активным ИАПФ, чем эналаприл. Эналаприлат легко проходит через гистогематические барьеры, исключая гематоэнцефалический барьер, небольшое количество проникает через плаценту и в грудное молоко. $T_{1/2}$ эналаприлата – около 11 ч. Выводится эналаприл в основном почками – 60% (20% – в виде эналаприла и 40% – в виде эналаприлата), через кишечник – 33% (6% – в виде эналаприла и 27% – в виде эналаприлата). Индапамид: после приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ; биодоступность – 93%. Индапамид проходит через гистогематические барьеры (в том числе плацентарный), проникает в грудное молоко, метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ препарата – 14–18 ч. Почками выводится 60–80% в виде метаболитов (в неизменном виде – около 5%), через кишечник – 20%. У больных с хронической почечной недостаточностью фармакокинетика не меняется и индапамид не кумулирует.

С применением комбинации ИАПФ эналаприла и диуретика индапамида был осуществлен проект ЭПИ-ГРАФ (Эналаприл Плюс Индапамид в лечении стабильной артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности Рациональной комбинированной Фармакотерапии) под руководством Всероссийского научного общества кардиологов (координатор – академик РАМН Ю.Н.Беленков). Этот проект состоял из мно-

гоцентровых исследований ЭПИГРАФ-1 и ЭПИГРАФ-2 и способствовал созданию нефиксированной комбинации Энзискс, содержащей два препарата в одном блистере: эналаприл и индапамид.

В открытом исследовании ЭПИГРАФ-1 принимали участие врачи 38 поликлиник из 17 городов России [26]. Всего были включены 550 больных АГ 2–3-й степени (исходное САД выше 160 мм рт. ст.), причем среди них были пациенты не только с эссенциальной, но и с симптоматической АГ. Доза диуретика индапамида была постоянной – 2,5 мг, а доза ИАПФ эналаприла была вариативна в зависимости от исходного уровня АД. Врачи имели возможность коррекции доз в зависимости от достижения целевого уровня АД в течение 4 нед. В результате лечения больных АГ дифференцированными дозами эналаприла и индапамида удалось добиться существенного снижения САД и ДАД. При этом у 70% пациентов удалось достичь целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.), несмотря на его весьма высокий исходный уровень. Результаты исследования ЭПИГРАФ-1 позволили установить и отработать наиболее эффективные дозы эналаприла и индапамида для больных АГ различной степени, что стало основой для создания трех видов препарата Энзискс: Энзискс – 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (однократный прием утром) для больных АГ 1-й степени; Энзискс дуо – 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (утром) + 10 мг эналаприла (вечером) для больных АГ 2-й степени; Энзискс дуо форте – 20 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (утром) + 20 мг эналаприла (вечером).

Эффективность и безопасность препарата Энзискс оценивалась в исследовании ЭПИГРАФ-2, которое по дизайну являлось сравнительным рандомизированным многоцентровым, включавшим 9 центров в России и 1 центр в Сербии [27]. Всего в исследование были включены 313 больных, которые были рандомизированы в две группы. В группу препарата Энзискс 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 нед лечения в тех случаях, если не удавалось достичь целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст. для всех больных и менее 130/80 мм рт. ст. для пациентов с СД), дозы препарата Энзискс удваивались, а терапия больных, рандомизированных в группу сравнения, также корректировалась для достижения целевого АД. Все пациенты, рандомизированные в группу препарата Энзискс, были разделены на две подгруппы, в зависимости от исходного уровня АД. В первой подгруппе 118 пациентам с 1-й степенью АГ и исходным САД 140–160 мм рт. ст. была назначена комбинация 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (соответствует форме Энзискс). 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 Энзискс дуо. Только одному больному с 1-й степенью АГ потребовалось назначение комбинации 40 мг эналаприла (20 мг утром + 20 мг вечером) и 2,5 мг индапамида, что соответствовало форме Энзискс дуо форте.

Во второй подгруппе 93 пациентам со 2-й степенью АГ и САД 160–180 мм рт. ст. терапию начинали с 20 мг эналаприла (по 10 мг утром и вечером) и 2,5 мг индапамида (соответствует форме Энзискс 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 Энзискс дуо форте. Еще 2 больным исходная доза эналаприла была уменьшена до 10 мг при сохранении исходной дозы 2,5 мг индапамида, что соответствовало форме Энзискс. При анализе числа больных, у которых в результате лечения произошла нормализация уровня АД, некоторые преимущества имела группа пациентов, получавших Энзискс

(72,5%), в сравнении с группой контроля (66,7%). Если же суммировать общее количество больных, положительно отреагировавших на лечение (число пациентов с нормализацией АД или снижением САД 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 1-й степенью заболеваний эта величина составляла 89,8%, а у больных со 2-й степенью заболеваний – 77,2%. Доказано, что раннее начало лечения больных с 1 и 2-й степенью заболеваний нефиксированной комбинацией эналаприла и индапамида (Энзикс) в сравнении с рутинной антигипертензивной терапией позволяет чаще достигать нормализации уровня АД. Кроме того, в группе препарата Энзикс удалось достоверно уменьшить число пациентов с гипертрофией левого желудочка и протеинурией, улучшить качество жизни, снизить количество госпитализаций и дополнительных визитов к врачу.

В НИИ кардиологии имени А.Л.Мясникова [28] было проведено сравнительное исследование эффективности и приверженности лечению нефиксированной комбинации эналаприла и индапамида в одном блистере (Энзикс) и обычного лечения эналаприлом и индапамидом 60 больных АГ в амбулаторных условиях. Лечение препаратом Энзикс показало отчетливый и стойкий гипотензивный эффект как на этапе подбора дозы, так и при длительном применении. При использовании же свободной комбинации эналаприла и индапамида АД эффективно снизилось лишь на этапе подбора дозы, при длительном приеме отмечено «ускользание» гипотензивного эффекта. На препарате Энзикс была достоверно лучшая комплаентность больных по сравнению со свободной комбинацией эналаприла и индапамида.

Исследованиями, проведенными в Башкирском государственном медицинском университете [29], установлено, что Энзикс благоприятно влияет на показатели суточного мониторирования АД; способствует нормализации суточного профиля АД, снижает показатели «нагрузки давлением», не увеличивает вариабельность АД, уменьшает величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД, снижает средний показатель АД. К концу лечения наблюдали достоверное снижение САД и ДАД на 21,7 и 27% соответственно ($p < 0,001$) в дневное время, на 19 и 25,9% ($p < 0,001$) в ночное время в основной группе и снижение на 21,6 и 27,3% ($p < 0,001$) в дневное, на 19,1 и 24,1% ($p < 0,001$) в ночное время в группе сравнения. Кроме того, автором установлено, что на фоне лечения препаратом Энзикс улучшаются показатели внутрисердечной гемодинамики с уменьшением размеров и объемов левого желудочка, возрастанием фракции выброса левого желудочка. Энзикс положительно влияет на показатели липидного обмена, снижая уровень общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП, оказывает позитивное влияние на систему крови, снижая уровень фибриногена и растворимых фибринмономерных комплексов.

Кроме того, в исследовании А.Н.Беловол и соавт. [30], проведенном на Украине, также доказан выраженный антигипертензивный эффект нефиксированной комбинации эналаприла и индапамида в одном блистере (Энзикс и Энзикс дуо). В исследование были включены 40 больных (средний возраст 53,2±4,9 года) с АГ 1 и 2-й степени и давностью заболевания 8,5±2,3 года. Длительность терапии составила 6 мес. Титрование и повышение дозы проводили при необходимости на 2 и 4-й неделе исследования до достижения целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.). Выполнялись суточное мониторирование АД, эхокардиография с расчетом массы миокарда и определением диастолической функции левого желудочка, оценивалось качество жизни больных. В исследовании показано, что у больных АГ длительный прием комбинации эналаприла и индапамида (Энзикс, Энзикс дуо) значительно улучшает показатели величины и скорости утреннего подъема АД и

позитивно влияет на вариабельность АД. Длительный прием данной комбинации приводил к снижению индекса массы и относительной толщины миокарда левого желудочка на 14,1% ($p < 0,01$) и 8,5% ($p < 0,05$) соответственно. Показатель диастолического кровенаполнения (Е/А) увеличился на 29,5% ($p < 0,001$) на фоне лечения.

Следует отметить, что целесообразность и оправданность применения препарата Энзикс при АГ объясняется не только его доказанным антигипертензивным эффектом, но и наличием выраженного органопротективного действия (кардиопротективное, нефропротективное).

Кардиопротективный эффект обеспечивается влиянием препарата Энзикс на гипертрофию левого желудочка – предупреждением ее развития или возможным регрессом гипертрофии левого желудочка. В многоцентровом исследовании LIVE (Left ventricle hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) [14] проводилось изучение влияния терапии индапамидом и эналаприлом на регрессию массы миокарда левого желудочка. Терапия индапамидом привела к достоверному снижению массы миокарда левого желудочка ($p < 0,001$). Индапамид также в большей степени снижал выраженность гипертрофии левого желудочка, чем эналаприл ($p < 0,049$). Во многих клинических исследованиях по лечению АГ была выявлена способность эналаприла, помимо снижения АД, обеспечивать кардиопротективный эффект (CATCH, PRESERVE) [31, 32]. В 5-летнем исследовании, изучавшем влияние эналаприла на выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка и дисперсию интервала QT у больных АГ с гипертрофией левого желудочка на фоне достижения и поддержания нормального уровня АД, было выявлено достоверное снижение массы миокарда левого желудочка на 39% ($p < 0,001$), улучшение сократительной способности миокарда левого желудочка в виде увеличения фракции выброса ($p < 0,05$) и достоверное уменьшение дисперсии интервала QT, что помимо снижения риска развития хронической сердечной недостаточности может сопровождаться снижением риска развития желудочковых аритмий и улучшением прогноза.

В исследовании STOP-Hypertension 2 [33] была доказана способность длительной терапии эналаприлом и индапамидом улучшать прогноз жизни больных АГ.

Нефропротективный эффект. ИАПФ успешно применяются при лечении реноваскулярной АГ, но противопоказаны при наличии двусторонних стенозов почечных артерий или стеноза артерии единственной почки из-за опасности снижения суммарной клубочковой фильтрации и развития азотемии. Несомненный интерес представляют исследования эффективности эналаприла у больных АГ и диабетической нефропатией. Так, M.Ravid и соавт. [34] обнаружили, что эналаприл при длительном применении предотвращает развитие дисфункции почек у больных СД 2 с микроальбуминурией (МАУ). Прицельный анализ спектра ИАПФ, применявшихся больными СД с сохранной функцией почек и отсутствием прогрессирования диабетической нефропатии, выявил, что у пациентов, получавших эналаприл, не отмечалось прогрессирования почечной патологии при сроках наблюдения 15 лет и более. Нефропротективный эффект индапамида изучался в исследовании NESTOR (Natrlix SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with Microalbuminuria) [35]. У 570 больных АГ и СД 2 сравнивалось влияние индапамида и эналаприла на МАУ в течение 1 года лечения. Установлено отсутствие различий в гипотензивной эффективности между препаратами: степень снижения САД и ДАД составила 23,8/13 мм рт. ст. в группе индапамида и 21/12,1 мм рт. ст. – в группе эналаприла. Индекс альбумин/креатинин у больных, включенных в исследование, составил 6,16, а скорость экскреции альбуминов – 58 мкм/мин, при этом нарушения клиренса креатинина не отмечалось.

При использовании препарата Энзикс у больных АГ доза диуретика (индапамид 2,5 мг) остается неизменной, а доза ИАПФ эналаприла может подбираться индивидуально от 10 до 40 мг/сут. В препарате Энзикс реализовалась возможность менять дозировки препаратов, соотносить время приема препаратов с циркадным ритмом, корректировать терапию в зависимости от степени тяжести и риска АГ, переносимости лекарственных препаратов, иметь два препарата в одной упаковке, а не пользоваться двумя отдельными препаратами.

Заключение

Энзикс – широко известная и эффективная нефиксированная комбинация эналаприла и индапамида, обладающая выраженным антигипертензивным действием и доказанным органопротективным эффектом, позволяет эффективно снижать уровень артериального АД и достоверно уменьшать число пациентов с гипертрофией левого желудочка. Назначение препарата Энзикс снижает вероятность сердечно-сосудистых событий, улучшает качество жизни больных, является оптимальным препаратом с позиций «стоимость–эффективность».

Литература

1. Крюков НН, Качковский МА. *Справочник терапевта*. Ростов-на-Дону: Феникс, 2011.
2. Шукин Ю.В., Рябов АЕ. *Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте. Пособие для врачей*. Самара: Волга-Бизнес, 2008.
3. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. *Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH)*. *Кардиология*. 2008; 2: 17–24.
4. Косарев В.В., Бабанов С.А. *Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях*. Самара: Офорт, 2010.
5. Philipp T, Anlauf M, Distler A et al. *Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study*. *BMJ* 1997; 315: 154–9.
6. Libretti A, Catalano M. *Lipid profile during antihypertensive treatment. The SLIP study* *Drugs* 1993; 46 (Suppl. 2): 16–23.
7. Liebowitz PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. *Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)*. *Circulation* 1995; 91: 698–706.
8. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. *Second Australian National Blood Pressure study: a comparison of outcomes with angiotensin converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly*. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
9. 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.
10. 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. 2): 161–3.
11. Weidmann P. *Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension*. *Drug Safety* 2001; 24: 1155–65.
12. Mironneau J. *Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles*. *Am J Med* 1988; 84 (Suppl. 1B): 10–4.
13. Schini VB, Dewey J, Vanhoutte PM. *Related effects of indapamide on endothelium – dependent relaxations in isolated canine femoral arteries*. *Am J Cardiol* 1990; 65 (17): 6H–10H.
14. Gosse PH, Sheridan DJ, 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.
15. Подзолков В.И., Платонова М.В., Булатов В.А. *Клиническая эффективность индапамида у больных гипертонической болезнью*. *Рус. мед. журн.* 2001; 10: 433–5.
16. Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Варако Н.А. *Артериальная гипертензия у пожилых и состояние высших психических функций. Возможности антигипертензивной терапии Арифоном ретард в профилактике деменции. Системные гипертензии*. 2009; 4.
17. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. *Комбинированная терапия артериальной гипертензии*. *Сердце*. 2005; 4: 3.
18. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. *РОСА – Российское исследование по оптимальному снижению артериального давления*; <http://www.cardiosite.ru/research/article.asp?id=2559>.
19. Mancia G. *Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance*. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 1–6.
20. Преображенский Д.В., Сидоренков Б.А., Маренич А.В., Шатунова И.М. *Диуретики в лечении артериальной гипертензии*. *Cons Provisorium* 2002; 1; 30–4.
21. Pfeffer M, Pfeffer I. *Reversing cardiac hypertrophy in hypertension*. *N Engl J Med* 1990; 322: 1388–90.
22. Vakili B, Okin P, Devereux R. *Prognostic implications of left ventricular hypertrophy*. *Am Heart J* 2001; 141: 334–41.
23. Гриникун Г.Г. *Фиксированные и нефиксированные комбинации эпросартана, периндоприла, гидрохлортиазидов и индапамида в лечении артериальной гипертензии с метаболическим синдромом. Современные проблемы науки и образования*. *Мед. науки. (Прил.)*. М.: Академия естествознания, 2009; 6: 30.
24. Гриникун Г.Г., Маль Г.С., Кутузова В.С. *Влияние фиксированных и нефиксированных комбинаций гипотензивных препаратов на ренин-ангиотензиновую систему больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом*. *Материалы XVI российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. М.: Человек и лекарство, 2009; с. 77.
25. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. *Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III)*. *Фарма-тека*. 2009; 12: 98–103.
26. 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; 2 (4): 3–7.
27. Беленков Ю.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 (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2*. *Сердце*. 2005; 4 (5): 277–86.
28. Фофанова Т.В., Плисюк А.В., Смирнова М.Д. и др. *Оценка эффективности лечения и приверженности к терапии комбинированного препарата Энзикс и свободной комбинации эналаприла и индапамида у больных с артериальной гипертензией в амбулаторных условиях*. *Сердце*. 2008; 5.
29. Бочаева М.А. *Применение нефиксированной комбинации эналаприла и индапамида в лечении артериальной гипертензии II–III степени в условиях стационара*. *Cons. Med.* 2008; 10 (11).
30. Беловол А.Н., Князькова И.И., Цыганков А.И. и др. *Комбинированная терапия артериальной гипертензии: оценка эффективности лечения и качества жизни*. *Укр. мед. часопис*. 2009; 3 (71): V–VI; <http://www.umj.com.ua/article/magazine/69>.
31. Cuspidi C, Mulesan ML, Valagussa L et al. *Comparative effects of candesartan and enalapril on LVH in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study*. *J Hypertens* 2002; 20: 2293–300.
32. Devereux R, Dabof B, Levi D. *Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease LVH in systemic hypertension (the PRESERVE trial)*. *Am J Cardiol* 1996; 78: 61–5.
33. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. *Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study*. *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
34. Ravid M, Brosh D, Levi Z et al. *Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus*. *Ann Intern Med* 1998; 128 (12): 982–8.
35. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. *Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study*. *J Hypertension* 2004; 22: 1613–22.

Индекс лекарственных препаратов:

Комбинированный препарат: эналаприл + индапамид: ЭНЗИКС (Хемофарм Концерн А.Д.)