

# Рациональная антигипертензивная терапия: путь к успеху длинной в один шаг

**В настоящее время требования к антигипертензивным препаратам повышаются в связи с увеличением количества больных с артериальной гипертензией (АГ) с различными сопутствующими состояниями и потенциальными рисками. Назначая антигипертензивную терапию, врачи стремятся выбрать препарат, который, помимо эффективного снижения уровня артериального давления (АД) и уменьшения сердечно-сосудистого риска, обеспечит дополнительные преимущества.**



О подходах, позволяющих назначить антигипертензивную терапию с максимальной пользой, расширить спектр положительных эффектов и улучшить переносимость лечения, рассказывает доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадьевна Несукай (отдел некоронарных болезней сердца и ревматологии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины).

**?** АГ — основной модифицируемый фактор риска развития заболеваний сердца, сосудов и почек, а также один из принципиально важных триггеров сердечно-сосудистого и почечного континуума. В связи с этим эффективность контроля АД в популяции рассматривается сегодня в качестве фактора, влияющего на уровень сердечно-сосудистой и отчасти почечной смертности как в национальном, так и в мировом масштабах. Какова ситуация с контролем АД в Украине?

— Достижение и поддержание уровня АД в пределах целевых значений в течение длительного периода представляет собой непростую задачу, особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД) и/или поражением почек. Существенные трудности в достижении целевого уровня АД возникают также при лечении пожилых больных с изолированной систолической АГ (ИСАГ), что диктует необходимость использования у них более активных подходов к терапии АГ, а это может быть проблемным при наличии коморбидности и приеме большого количества лекарственных средств.

В Украине количество пациентов с АГ составляет более 12 млн, и в структуре заболеваемости трудоспособного населения Украины в 2014 году АГ имела наибольший удельный вес среди заболеваний системы кровообращения (54,8%). В отделе популяционных исследований ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» проанализирована 35-летняя динамика (1980-2015) в городской мужской популяции Украины, и согласно полученным результатам осведомленность пациентов о наличии у них АГ составляет 51,6%, охват медикаментозным лечением увеличился с 26,8 до 32,3%, а эффективность терапии за последние 5 лет повысилась с 9,6 до 16,1%. Распространенность АГ в сельской популяции увеличилась на 4% среди мужчин и на 7% среди женщин, осведомленность о наличии АГ возросла с 22 до 63%, охват медикаментозным лечением — с 6 до 43%, а его эффективность — с 3 до 11%. Изменилась и структура АГ: удельный вес АГ средней степени увеличился за счет уменьшения доли мягкой АГ, что свидетельствует о необходимости более жесткого и эффективного контроля АД (рис. 1).

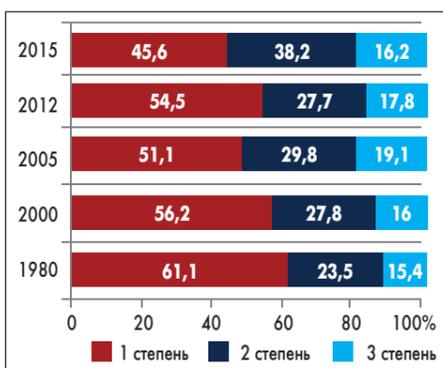


Рис. 1. Динамика структуры АГ по уровню АД (И.М. Горбась, Е.А. Кваша, И.П. Смирнова, 2015)

**?** Какие антигипертензивные препараты назначают чаще всего в нашей стране в реальной практике?

— Как показали многочисленные эпидемиологические исследования, в Украине самыми популярными среди врачей антигипертензивными препаратами являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Это неслучайно, так как в крупных клинических рандомизированных исследованиях препараты данной группы продемонстрировали свою высокую эффективность в контроле АД, влиянии на исходы АГ и прогноз пациентов. В Украине наиболее востребованным ИАПФ является эналаприл: в этом отношении он превосходит других представителей группы (рис. 2). По данным проведенного ранее в Украине популяционного исследования (И.И. Биканова, А.П. Виктор, 2007), среди пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) к лечению эналаприлом были привлечены 15,1% мужчин и 22,4% женщин; среди пациентов с АГ и инфарктом миокарда (ИМ) — 8,7% мужчин и 12,5% женщин; среди пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения — 33,3% мужчин и 18,2% женщин.

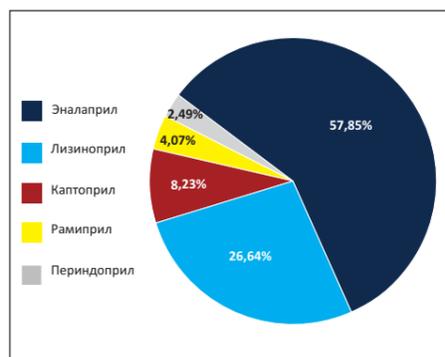


Рис. 2. Структура назначения ИАПФ в Украине (2015 г.)

**?** Эналаприл уже давно присутствует на рынке Украины, но и сегодня занимает лидирующие позиции в структуре назначений у пациентов с АГ. В чем, на Ваш взгляд, заключаются причины сохранения высокой приверженности врачей к назначению этого препарата?

— Эналаприл был синтезирован в 1980 г. и является одним из наиболее изученных представителей своей группы в экспериментальных и клинических исследованиях. Эналаприл — эталонный препарат среди ИАПФ по эффективности снижения уровня АД, для которого накоплена огромная доказательная база в отношении клинической эффективности и безопасности, свидетельствующая о наличии у него важнейших «классовых» эффектов. Эналаприл обеспечивает оптимальный суточный профиль АД и защиту органов-мишеней, включая предотвращение и регресс гипертрофии левого желудочка, положительное влияние на функционирование эндотелия сосудистой стенки артерий и артериол, антиаритмический эффект, снижение внутриклубочковой гипертензии, сохранение фильтрационной функции почек, замедление развития гломерулосклероза и снижение риска развития почечной недостаточности. Кроме того, эналаприл обладает способностью предотвращать возникновение и прогрессирование таких заболеваний, как СД 2 типа и сердечная недостаточность (СН). Доказано, что длительный прием эналаприла способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов с ИБС и хронической СН (ХСН). Таким образом, эналаприл улучшает прогноз на всех этапах сердечно-сосудистого континуума — от неосложненной АГ до терминальной стадии ХСН. Неудивительно,

что данный препарат имеет наиболее широкий перечень показаний к применению и до настоящего времени остается востребованным — врачи уверены, что назначение эналаприла позволит эффективно контролировать уровень АД и снизить сердечно-сосудистый риск, а пациенты убеждаются в его высокой антигипертензивной эффективности и безопасности, сохраняют приверженность к лечению на протяжении длительного периода.

**?** В каких ситуациях эналаприл необходимо использовать в комбинации с другими антигипертензивными препаратами? В чем заключаются преимущества комбинированной антигипертензивной терапии?

— Эффективность монотерапии антигипертензивными средствами разных классов в целом сопоставима: на лечение отвечают не более 40-50% пациентов с мягкой АГ, при более тяжелой АГ эффективность терапии прогрессивно снижается. Позиции комбинированной антигипертензивной терапии все больше укрепляются в современных рекомендациях: особенно часто такой подход применяется у больных с АГ с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, с СД, заболеваниями почек, а также показан у пациентов с систолическим АД (САД)  $\geq 160$  мм рт. ст. и диастолическим АД (ДАД)  $\geq 100$  мм рт. ст.

Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии заключаются в следующем:

— при сочетании антигипертензивных препаратов с различными, но комплементарными механизмами действия достигается суммирование/потенцирование антигипертензивного эффекта, что ускоряет достижение целевого уровня АД и обеспечивает его длительный и устойчивый контроль;

— на фоне комбинированной антигипертензивной терапии усиливаются органопротекторные эффекты;

— назначение комбинации антигипертензивных средств способствует более быстрому и выраженному уменьшению сердечно-сосудистого риска (в частности, это было продемонстрировано в исследовании VALUE);

— использование комбинации препаратов позволяет снизить дозу каждого из компонентов и, следовательно, — риск развития побочных эффектов, что улучшает переносимость лечения, повышает приверженность больных к терапии и улучшает клинические исходы.

В современных европейских рекомендациях по лечению пациентов с АГ в качестве одной из рациональных антигипертензивных комбинаций предложена комбинация ИАПФ и блокаторов кальциевых каналов (БКК). Данную комбинацию F. Messerli в 1992 г. назвал «роллс-ройсом» современной антигипертензивной терапии, предвидя ее исключительно высокую эффективность. Преимущества комбинации ИАПФ и БКК по сравнению с сочетанным применением ИАПФ и диуретика были подтверждены в крупном международном исследовании ACCOMPLISH (the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension).

ИАПФ и БКК свойственно синергическое влияние на различные прессорные системы, а также подавление активации контррегуляторных механизмов, что обеспечивает большую степень снижения уровня АД по сравнению с монотерапией. Немаловажно, что при совместном применении указанных препаратов отмечена более низкая частота развития побочных эффектов. ИАПФ нейтрализуют рефлекторную активацию симпатoadrenalной системы, уменьшая вероятность развития тахикардии — побочного эффекта, характерного для БКК. Кроме того, наличие у ИАПФ венодилатирующих

свойств способствует уменьшению частоты возникновения периферических отеков, появляющихся в результате артериолярной дилатации при приеме БКК. С другой стороны, БКК благодаря натрийуретическому действию создают возможность для выработки достаточного количества натрия и усиливают антигипертензивный эффект ИАПФ. По данным метаанализа исследований с участием 17 206 пациентов, при сочетанном применении блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и БКК вероятность развития периферических отеков уменьшалась на 38% по сравнению с монотерапией БКК, а частота отмены терапии снижалась более чем в 2 раза (Makani H. и соавт., 2011).

Помимо усиления антигипертензивного эффекта и повышения безопасности терапии, назначение комбинации ИАПФ и БКК обеспечивает еще одно преимущество в виде взаимодополнения и усиления их органопротекторных эффектов. Так, ИАПФ превосходят БКК в снижении риска развития ХСН, им принадлежит первенство в уменьшении риска возникновения острого ИМ и СД 2 типа. В то же время в метаанализе, включившем 175 634 больных с АГ, было продемонстрировано, что БКК дигидропиридинового ряда более выраженно снижают риск развития инсульта по сравнению с другими антигипертензивными средствами, независимо от степени снижения уровня АД (Costanzo P. и соавт., 2009). Таким образом, применение комбинации ИАПФ и БКК позволяет расширить органопротекторные эффекты антигипертензивной терапии, что является одним из определяющих факторов в улучшении прогноза.

Важным этапом в совершенствовании подходов к лечению пациентов с АГ стало создание фиксированных двухкомпонентных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов. Преимущества ФК состоят в уменьшении количества принимаемых таблеток и простоте их назначения, что значительно улучшает приверженность к лечению. Немаловажным является взаимное уменьшение частоты побочных реакций, поскольку в силу синергизма действия в ФК используются меньшие дозы препаратов. По данным метаанализа S. Bangalore и соавт., назначение ФК уменьшает риск несоблюдения режима приема на 26% по сравнению с использованием свободной комбинации лекарственных средств. Кроме того, наличие ФК уменьшает вероятность назначения нерациональных сочетаний.

Примером рациональной ФК антигипертензивных препаратов является препарат Энеас, в состав которого входят два компонента: ИАПФ — эналаприл 10 мг и БКК — нитрендипин 20 мг. В клиническом исследовании указанное сочетание доз оказалось наиболее эффективным и безопасным среди 16 дозовых комбинаций эналаприла и нитрендипина: снижение ДАД и САД в среднем составило 14,3 и 16,9 мм рт. ст. соответственно, средний показатель частоты ответа на терапию — 71% (Alejandro Roca-Cusachs и соавт., 2001). Таким образом, антигипертензивную эффективность данной комбинации оценивали в специальном исследовании, результаты которого обосновывают целесообразность сочетанного применения эналаприла и нитрендипина в дозах 10 и 20 мг соответственно.

**?** Расскажите, пожалуйста, подробнее о свойствах нитрендипина. В каких исследованиях были продемонстрированы дополнительные преимущества, которые может обеспечить применение данного представителя группы БКК?

— Нитрендипин — производное 1,4-дигидропиридина, БКК II поколения с преимущественно вазодилатирующим эффектом, специфически связывается с мембранными рецепторами, регулирующими функцию потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа, и вызывает системную вазодилатацию, уменьшение общего сосудистого сопротивления и снижение уровня АД.

Эффекты ФК эналаприла и нитрендипина были изучены в ходе рандомизированного двойного слепого исследования Syst-Eur, в которое включили 4695 больных с ИСАГ старше 60 лет из 23 европейских стран. На первом этапе пациенты получали либо нитрендипин (10-40 мг/сут) с возможным добавлением эналаприла (5-20 мг/сут) и диуретика гидрохлортиазид (12,5-25 мг/сут), либо плацебо. Исследование было прекращено

досрочно, поскольку в группе нитрендипина на фоне снижения САД было выявлено достоверное снижение риска развития инсульта на 42% и сердечно-сосудистых осложнений на 31% (Staessen J.A. и соавт., 1997). В дальнейшем 4227 больных (как из группы нитрендипина, так и из группы плацебо) приняли участие в открытом исследовании Syst-Eur II, в рамках которого всем пациентам назначался нитрендипин. В результате лечения снижение САД до целевого уровня ( $\leq 150$  мм рт. ст.) было достигнуто у 80% больных. В среднем продолжительность участия пациентов в исследованиях Syst-Eur и Syst-Eur II составила 6,28 года, на фоне применения нитрендипина было отмечено дальнейшее уменьшение риска развития инсульта на 28%, сердечно-сосудистых осложнений — на 15%. Субанализ результатов у больных с СД показал снижение смертности вследствие сердечно-сосудистых причин на 70%, риска развития инсульта — на 69%; кроме того, применение нитрендипина сопровождалось уменьшением выраженности микроальбуминурии.

Не менее интересны и результаты последующего 10-летнего наблюдения за 4227 участниками исследования Syst-Eur, которые продемонстрировали способность нитрендипина снижать риск развития деменции на 55% (Forette F. и соавт., 2002). Известно, что БКК обладают церебропротекторными свойствами, для них доказано наличие антиатеросклеротического эффекта — они способны уменьшать толщину комплекса интимамедиа и замедлять рост атеросклеротических бляшек. Кроме того, появились экспериментальные данные, свидетельствующие о способности БКК улучшать транспорт через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)  $\beta$ -амилоида — белка, составляющего основу senilных бляшек в сосудах головного мозга, которые играют важную роль в развитии деменции и болезни Альцгеймера (БА). Известно, что способность влиять на клиренс  $\beta$ -амилоида наиболее выражена у нитрендипина, тогда как отсутствует у амлодипина, фелодипина, исрадицина, нифедипина (Corbin Bachmeier, 2011). В целом нейропротекторный эффект нитрендипина реализуется посредством трех механизмов: 1) торможения транспорта кальция в нейроны головного мозга (предотвращает нарушения кальциевого гомеостаза — одного из звеньев патогенеза БА); 2) проникновения через ГЭБ и накопления в участках головного мозга, чаще всего поражающихся при БА — коре, таламусе и гиппокампе; 3) увеличения синтеза нейротрансмиттеров, количество которых уменьшается при деменции (Ж.Д. Кобалава и соавт., 2005).

Доказанный нейропротекторный эффект нитрендипина существенно расширяет круг пациентов с АГ, которым можно назначить препарат Энеас. Комбинацию эналаприла и нитрендипина можно использовать в разных возрастных группах при различных патогенетических вариантах АГ и ассоциированных состояниях для обеспечения органопroteкции и улучшения прогноза у больных с АГ, в том числе с высоким риском развития когнитивных нарушений.

**?** Важным требованием, которое предъявляется к антигипертензивным препаратам на современном этапе, является способность поддерживать антигипертензивный эффект в течение 24 ч, то есть до приема следующей дозы. Обеспечивает ли Энеас суточный контроль АД?

— Суточный мониторинг АД у пациентов, принимавших Энеас, продемонстрировал эффективный равномерный контроль АД на протяжении 24 ч, нормализацию циркадного ритма и устранение наиболее опасных утренних повышений АД. Установлено, что при однократном приеме препарата Энеас в течение суток соотношение корыто/пик — Т/Р (минимальная/максимальная эффективность в течение 24 ч) для данной комбинации составляет 80% и 70% для систолического и диастолического АД соответственно — рис. 3 (при минимальном требуемом значении Т/Р > 50%), что обосновывает эффективное антигипертензивное действие на протяжении суток (Sierra et al. Journal of Humans Hypertension, 2004, 18, 215–222). Препарат Энеас в постмаркетинговых исследованиях IV фазы, проводившихся в Германии, Испании и Австрии, продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость. В результате 3-месячного



Рис. 3. Эффективный контроль АД при приеме 1 раз в сутки (Sierra et al. Journal of Humans Hypertension, 2004)

курса лечения среднее снижение САД и ДАД в разных клинических центрах составило 26–29 и 13–15 мм рт. ст. соответственно.

**?** Для каких категорий пациентов назначение препарата Энеас наиболее предпочтительно?

— Энеас — это единственная уникальная ФК нитрендипина и эналаприла в оптимальных дозировках, которая может применяться у широкого круга пациентов с АГ и

ассоциированными заболеваниями, в том числе для снижения риска развития когнитивных нарушений и деменции. Метаболическая нейтральность обеих компонентов комбинации позволяет использовать ее у больных с углеводными и липидными нарушениями.

Учитывая уникальные свойства и преимущества препарата Энеас, его можно назначать:

- пациентам с длительной АГ, не контролируемой с помощью монотерапии препаратами в адекватных дозах или любой другой комбинации препаратов;
- пациентам с АД > 160/100 мм рт. ст. или с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском, нуждающимся в достаточно быстром снижении АД (стартовая терапия);
- пациентам пожилого возраста с ИСАГ, в том числе для уменьшения риска развития когнитивных расстройств;
- пациентам с АГ и повышенным уровнем холестерина или метаболическим синдромом, которым показано назначение ФК с нейтральным метаболическим профилем;

— пациентам с АГ и СД или болезнью почек, которым необходим жесткий контроль АД.

Таким образом, Энеас — рациональная ФК, соответствующая всем основным требованиям: механизмы действия нитрендипина и эналаприла являются взаимодополняющими; антигипертензивная эффективность комбинации выше по сравнению с таковой монотерапии каждым компонентом отдельно; препарат обладает хорошей переносимостью; аддитивный эффект в отношении нежелательных явлений отсутствует; комбинация метаболически нейтральна. Препарат Энеас обеспечивает различные органопroteкторные эффекты, положительное влияние на прогноз у пациентов с АГ и может быть назначен широкому кругу больных на любом этапе развития сердечно-сосудистого континуума.

Подготовила Наталья Очеретяная

UA/XMP/0216/0013





# ЭНЕАС

эналаприл/нитрендипин

## КОМБИНАЦИЯ, ПОКОРИВШАЯ СТИХИЮ

Эффективно снижает АД<sup>1</sup>

Снижает относительный риск возникновения инсульта<sup>2</sup>

Снижает риск возникновения деменции<sup>3</sup>



**Syst-Eur\***

**ЭНЕАС**  
Эналаприл малеат  
Нитрендипин  
Таблетки

1 таблетка содержит 10 мг эналаприла малеата и 20 мг нитрендипина.  
Дополнительно: ренцилин, лактоза, моногидрат та иная, для детальной информации див. инструкцию для медицинского застосування.  
Для перорального застосування.  
За рецептом.  
Регистр. посв. в Україні № UA110389/01/01

30 таблеток

ferrer

Короткая инструкция по медицинскому применению препарата Энеас. Действующее вещество: enalapril maleate; nifedipine. Лекарственная форма. Таблетки. Фармакотерапевтическая группа. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в комбинации с антагонистами кальция. Код АТХ С09ВВ05. Фармакологические свойства. Эналаприл и нитрендипин оказывают взаимодополняющее действие. Эналаприл малеат конкурентно ингибирует активность АП0, тем самым снижает скорость превращения ангиотензина I в ангиотензин II, который оказывает выраженное сосудосуживающее действие и стимулирует секрецию альдостерона в коре надпочечников. Нитрендипин — антагонист кальция, моногидрат та иная, для детальной информации див. инструкцию для медицинского застосування. Побочные реакции. Приливы жара, отеки, головная боль, кашель. Категория отпуска. По рецепту. Производитель: «Феррер Интернациональ, С.А.», Испания. Р.с. МЗ Украины: МЧУ/10389/01/01. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для публикации в специализированных изданиях, для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

1. Sierra et al. Clin Drug Invest 2009; 29(7): 459–469. 2. Thijs L. et al. Journal of Hypertension 2010; 28: 3. Forette F. Arch Intern Med 2002 Oct 14; 162(18): 2046–52. \* Staessen J. et al. Lancet, September 13, 1997; 350: 757–64.

000 «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua