

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

Ю.Н. Беленков и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2:

Ф.Т. Агеев, С.А. Бойцов, Л.Б. Лазебник, В.Ю. Мареев, Р.Г. Оганов, Л.И. Ольбинская,
Б. Обренович-Курчански, М. Остоич, Ю.М. Поздняков, И.Е. Чазова, Е.В. Шляхто

Резюме

Исследование ЭПИГРАФ-2 посвящено изучению клинической эффективности и безопасности комбинированного лечения АГ, включающего применение нефиксированных комбинаций эналаприла с индапамидом. Показано, что раннее начало лечения больных с АГ I-II степени нефиксированной комбинацией эналаприла и индапамида (Энзикс) в сравнении с рутинной терапией гипертонии позволяет быстро снижать уровень АД; достоверно уменьшать число пациентов с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ); достоверно уменьшать число пациентов с протеинурией; улучшать качество жизни больных с АГ; уменьшать число госпитализаций и дополнительных визитов к врачу; при этом подобная терапия экономически выгодна.

Resume

Study EPIGRAPH-2 focuses on evaluating clinical efficacy and safety of a combination treatment for AH including the use of non-fixed combinations of enalapril and indapamid. It was shown that early initiation of treatment with the non-fixed combination of enalapril and indapamid (Enzix) in patients with I-II degree AH as compared to routine therapy results in a fast reduction of BP, significant decreases in numbers of patients with LV hypertrophy (LVH) and proteinuria, improvement of quality of life in patients with AH, decrease in the frequency of hospitalizations and additional visits to doctor's office. Furthermore this therapy is cost effective.

Необходимость комбинированного лечения АГ

Рост сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдающийся во всех развитых странах, требует пристального внимания к вопросам эффективного лечения заболеваний сердца и сосудов. Так как АГ является наиболее частым сердечно-сосудистым заболеванием, встречающимся почти у 40% взрослого населения России, проблема успешной коррекции АД представляет собой одну из наиболее актуальных практических задач современной медицины. В Рекомендациях ВОЗ и Международного Общества по АГ 1991 года, Европейских Рекомендациях по лечению АГ 2003 года, Рекомендациях Объединенного Комитета по выявлению и лечению АГ США (JNC-7) 2003 года, Российских Рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2001 и 2004 годов подробно рассмотрены вопросы и условия успешной терапии АГ. На сегодня нет сомнений, что снижение цифр АД по крайней мере ниже 140/90 мм рт. ст. является залогом достоверного уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений (смерти, ИМ и мозгового инсульта). Более того, как было убедительно продемонстрировано в исследовании VALUE, чем быстрее достигается нормализация цифр АД, тем более эффективно снижается риск сердечно-сосудистых осложнений. На сегодня очевидно, что нормализация цифр АД для большинства паци-

ентов предполагает применение более чем одного лекарственного средства. Как было показано в исследовании HOT, а затем подтверждено в Российской программе РОСА, агрессивная комбинированная терапия АГ, предполагающая назначение до четырех гипотензивных препаратов, позволяет нормализовать давление у более чем 90% гипертоников. Однако не менее остро стоит вопрос о комбинированной терапии пациентов с I и II степенью АГ, которые составляют до 80% от всех пациентов с повышенным АД. У этой категории больных очень часто врачами инициируется монотерапия, которая, к сожалению, остается неэффективной даже у лиц с незначительно повышенными цифрами АД. Результаты многоцентровых контролируемых исследований (в частности, протокола TONMS) показали, что все рекомендованные к применению гипотензивные препараты примерно одинаково снижают уровень АД и в сравнении с плацебо это снижение составляет около 11/6 мм рт. ст. Таким образом, у пациентов с систолическим давлением, превышающим 150 мм рт. ст., рассчитывать на нормализацию АД в условиях монотерапии АГ невозможно. Если же обратиться к результатам многочисленных российских исследований по лечению АГ в амбулаторных исследованиях (АРГУС, КВАДРИГА, ФЛАГ, ФАГОТ, РОСА, ЭКО, ЭПИГРАФ и др.), то следует при-

знать, что исходный уровень систолического давления даже у больных, готовых лечиться, колеблется в пределах 156-178 мм рт. ст., т. е. существенно повышен. Это, безусловно, свидетельствует о необходимости назначения не менее двух гипотензивных препаратов. В официальных рекомендациях по лечению АГ указано, что *терапия больных даже с умеренной АГ может начинаться с двух лекарственных препаратов или с применения комбинированных лекарственных средств.*

Сегодня любые комбинации препаратов, рекомендованных для лечения АГ, могут иметь право на существование, но все-таки предпочтение в очень многих случаях отдается сочетанию иАПФ и тиазидоподобных диуретиков. Целью настоящей работы не является сравнение подобной комбинации с другими, также широко распространенными в практике. Хочется лишь заметить, что для совместного применения этих двух классов лекарств имеется много теоретических предпосылок (рис. 1). Как известно, оба эти класса лекарственных препаратов хорошо снижают уровень АД, но применение тиазидоподобных диуретиков нередко осложняется появлением побочных реакций, связанных с чрезмерной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и электролитными нарушениями (прежде всего потерей калия).

Сочетание же диуретиков с иАПФ, как видно из рисунка, способно предотвратить оба осложнения, свойственные тиазидоподобным диуретикам. Более того, активация РААС в ответ на применение мочегонных создает «субстрат» для более выраженного гипотензивного эффекта входящего в комбинацию иАПФ. Таким образом, подобная комбинация препаратов позволяет достичь синергизма действия и усиление эффектов ($A+B > AB$), продления эффектов по времени, преодоления толерантности, а также высокой безопасности в связи с малым числом побочных эффектов.

Комбинированные препараты иАПФ и тиазидоподобных диуретиков для лечения АГ

В практике используются комбинации различных иАПФ (в России зарегистрировано 11 препаратов этого класса) и трех тиазидоподобных диуретиков (гипотиазид, индапамид и хлорталидон). Комбинированные формы в подавляющем большинстве содержат диуретик гидрохлоротиазид (гипотиазид), имеющий максимальное диуретическое действие (не нужное при лечении АГ) и наибольшее число побочных реакций. С этой точки зрения индапамид, как препарат, имеющий гораздо более выраженную метаболическую нейтральность, а также продемонстрировавший способность оказывать органопротекторное действие и эффективно снижать массу миокарда ЛЖ, может иметь преимущества. Единствен-

ной комбинацией иАПФ и диуретика индапамида является препарат нолипрел. Однако изначальная концепция применения крайне малых доз обоих препаратов (и иАПФ, и диуретика) привела к тому, что гипотензивная эффективность нолипрела оказалась очень низкой, что сузило возможности этого препарата. При сравнении же его с любым видом монотерапии АГ возможные преимущества комбинации невозможно обосновать с точки зрения фармакоэкономики. Для эффективного лечения АГ потребовалось удвоение доз, а в последующих исследованиях и применения четырехкратных дозировок (две таблетки нолипрела форте в сутки). При этом достигается достаточная степень нормализации АД – от 56 до 57,2 % случаев (исследования ДОМИНАНТА, ПРИЗ и STRATHE), но и стоимость лечения увеличивается.

Мы сфокусируем внимание на эффективности и безопасности комбинации наиболее исследованного иАПФ эналаприла и хорошо зарекомендовавшего себя диуретика индапамида. В исследовании ЭПИГРАФ, проводившемся в 38 поликлиниках 17 городов России комбинации разных доз эналаприла с индапамидом применялись в течение 14 недель 550 больным с АГ II – III степени (исходное САД выше 160 мм рт. ст.). Средняя доза эналаприла в исследовании составила 15,2 мг, а индапамид назначался всем пациентам в фиксированной дозировке 2,5 мг / сут. При этом снижение АД было весьма значительным (со 174,1 / 100,6 мм рт. ст. до 137,3 / 83,1 мм рт. ст.), и 70 % пациентов нормализовали АД, несмотря на его весьма высокие исходные цифры. Это выше, чем в исследованиях по сочетанию периндоприла и индапамида. Побочные реакции были отмечены лишь у 8,1 % больных, причем у 5,4 % в связи с чрезмерным снижением АД, чего можно избежать при более аккуратном подборе дозировок препарата. Дополнительными ключевыми выводами исследования ЭПИГРАФ были:

- Эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом в лечении АГ не зависит от пола, возраста и причины, вызвавшей повышение АД (первичная АГ и вторичная АГ почечного генеза).
- Особенно предпочтительно сочетание эналаприла с индапамидом у женщин, у которых монотерапия иАПФ может быть менее эффективной.
- У больных с АГ при исходном уровне АД от 160 до 170 мм рт. ст. комбинация даже невысоких доз иАПФ эналаприла (до 20 мг / сут) с терапевтическими дозами индапамида (2,5 мг / сут) является средством выбора для нормализации АД.
- При более высоких исходных цифрах АД (от 170 до 180 мм рт. ст.) дозы иАПФ в такой комбинации должны быть увеличены до максимально рекомендованных (для эналаприла до 40 мг / сут).

По результатам проекта ЭПИГРАФ было предположено, что создание комбинированного препарата, включающего иАПФ эналаприл и диуретик индапамид, может стать хорошим подспорьем в амбулаторном лечении АГ. Хорошо известно, что в практике уже имеется несколько подобных препаратов, однако все они имеют вид *фиксированных комбинаций*. Наряду с преимуществами (возможность приема одной таблетки, содержащей два лекарства) имеются и серьезные недостатки. Врач не может варьировать дозы каждого из входящих препаратов



Рис. 1. Механизм действия и особенности сочетания диуретиков с иАПФ

в комбинацию, что затрудняет лечение, особенно при появлении побочных реакций, четко связанных с одним из входящих в комбинацию препаратов. Во избежание подобных трудностей приходится создавать несколько разных форм, что может частично облегчить проблему (например, формы энап-Н и энап – НЛ, содержащие разные дозы диуретика), но не решить ее полностью. Поэтому интерес представляет создание *нефиксированных комбинаций*, содержащих два препарата в одном блистере, что позволит при необходимости варьировать дозы каждого из препаратов.

Общая характеристика исследования ЭПИГРАФ-2

Целью настоящего исследования было: *определение клинической эффективности и безопасности нового вида комбинированного лечения АГ, включающего применение нефиксированных комбинаций эналаприла с индапамидом (получивших название ЭНЗИКС).*

10 мг эналаприла + 2,5 мг индапамида (однократный прием утром) [Эзикс] – для АГ I степени.

При неэффективности доза могла быть удвоена до 10 мг эналаприла + 2,5 мг индапамида (утром) плюс 10 мг эналаприла (вечером) [Эзикс дуо] – для АГ II степени.

При неэффективности доза могла быть удвоена до 20 мг эналаприла + 2,5 мг индапамида (утром) плюс 20 мг эналаприла (вечером) [Эзикс дуо форте].

Исследование было многоцентровым, включившем 9 центров в России и один в республике Сербия (координатор – член-корр. РАН Ю.Н. Беленков):

1-3. НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва

- Руководитель: д. м. н. Ф.Т. Агеев
- Исполнители: И.Ф. Патрушева, Е.И. Коробова
- Руководитель: проф. В.Ю. Мареев
- Исполнители: О.Ю. Нарусов, М.О. Даниелян, С.С. Бажан
- Руководитель: проф. И.Е. Чазова
- Исполнители: Л.Г. Амбатьелло, Л.Г. Ратова

4. Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

- Руководитель: акад. РАМН Л.И. Ольбинская
- Исполнители: Т.Е. Морозова, О.С. Лебедева

5. ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ

- Руководитель: акад. РАМН Р.Г. Оганов
- Исполнитель: Д.В. Небнеридзе

6. Московский областной кардиоцентр

- Руководитель: проф. Ю.М. Поздняков
- Исполнители: А.М. Урйский, С.В. Белоносова

7. НИИ кардиологии имени В.А. Алмазова, С.-Петербург

- Руководитель: член-корр РАМН Е.В. Шляхто
- Исполнители: А.О. Конради, Е.К. Шаварова

8. ЦНИИ гастроэнтерологии

- Руководитель: проф. Л.Б. Лазебник
- Исполнители: И.А. Комиссаренко, О.М. Михеева

9. Национальный медико-хирургический центр им. Пирогова МЗ РФ

- Руководитель: проф. С.А. Бойцов
- Исполнитель: В.П. Тюрин

10. Институт кардиоваскулярных болезней клинического центра Сербии при Медицинском университете в Белграде

- Руководители: акад. Миодраг Остоич и проф. Биляна Обренович-Кирчански



ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ

ПОДБОР ТЕРАПИИ

— ТЕНДЕНЦИЯ XXI века!



- 🕒 **Стойкий антигипертензивный эффект в течение суток**
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
- 🕒 **Высокий комплаенс терапии**
- 🕒 **Безопасность для больных сахарным диабетом и нефропатией**
- 🕒 **Хорошая переносимость**
- 🕒 **Улучшение прогноза и повышение качества жизни**

НМФ Hemofarm

Хемофарм концерн А.Д.

Ул.Трифоновская 45 Б.
тел.: 221-70-40 факс.: 221-70-46
www.hemofarm.ru

ПН°016087/01 ПН°016091/01 ПН°016102/01

Исследование было рандомизированным (центральной рандомизация), сравнительным, контролируемым с длительностью лечения 14 недель.

Вначале (рис. 2) больные рандомизировались в группу активной терапии или контроля. Затем начиналась терапия. Для больных с АГ I степени назначалась терапия эналаприлом (10 мг / сут, однократно) плюс индапамидом (2,5 мг / сут), а для больных с АГ II степени эналаприл назначался в дозе 20 мг / сут (по 10 мг утром и ве-



Рис. 2. Организация и схема проведения исследования ЭПИГРАФ-2

чером) плюс индапамид (2,5 мг / сут). В группе сравнения в качестве основных препаратов рекомендовались: 1) блокаторы b-адренергических рецепторов (БАБ); 2) тиазидные диуретики; 3) блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК); 4) антагонисты рецепторов к АП (АРА); 5) современные агонисты имидазолиновых рецепторов. При АГ II степени рекомендовались комбинации вышеперечисленных препаратов. Через 2, 4 и 6 недель лечения в случае недостижения целевого АД (< 140 / 90 мм рт. ст. для всех больных и < 130 / 80 мм рт. ст. для пациентов с СД) дозы активного лечения удваивались, а терапия больных, рандомизированных в группу сравнения, корректировалась для достижения целевого АД. Общая длительность лечения составила 14 недель.

В качестве доказательств эффективности нефиксированной комбинации эналаприла и индапамида для лечения АГ использовались:

- Оценка динамики клинического состояния (оценка врачом и больным динамики состояния по пятибалльной шкале)
- Оценка изменения качества жизни по 9 шкалам (опросник SF – 36)
- Контроль динамики ЧСС и АД при офисном измерении

Колебания суточного АД, коэффициентов ночного снажения АД и вариабельности АД по данным суточного мониторинга АД (СМАД)

- Динамика встречаемости ГЛЖ по данным ЭКГ
- Изменение степени ГЛЖ по ЭхоКГ
- Динамика систолической и диастолической функции ЛЖ (Эхо)
- Изменение функции почек (уровень креатинина плазмы, скорость клубочковой фильтрации [СКФ], по формуле Cockcroft, а также определение числа больных с наличием протенурии)

На каждом визите оценивалось наличие побочных эффектов проводимой терапии и анализировалось выбытие пациентов из протокола.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в ГНИЦ профилактической медицины (А.Д. Деев).

Характеристика больных, включенных в исследование ЭПИГРАФ-2

На рис. 2 представлена схема проведения исследования. Всего в протокол было включено 313 больных, рандомизированных в две группы: активного лечения (комбинация эналаприла с индапамидом) – 211 пациентов и группу контроля – 102 больных. Сравнительная характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, рандомизация была вполне успешной и группы различались очень мало и лишь по ограниченному числу параметров. Как видим, обследовались пациенты в возрасте в среднем 57 лет, в 60 % случаев мужчины с несколько избыточной массой тела. В группе контроля оказалось достоверно больше пациентов с АГ I степени (p=0,037). По характеристикам АГ и ее лечению до включения в протокол группы не различались. Характерно, что 15-19 % больных, несмотря на наличие выявленной АГ, вообще не лечились. Однако при характеристике приема иАПФ до включения в исследование была обнаружена статистически значимая разница. В группе активного лечения иАПФ ранее назначались 70 % больных, а в группе контроля лишь 49 %

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование ЭПИГРАФ-2 (по результатам центральной рандомизации)

Показатель	Активная группа (n=211)	Контроль (n=102)
Возраст, лет	57,9 ± 0,8	57,1 ± 1,1
Женщины (%)	41,70%	41,20%
Мужчины (%)	58,30%	58,80%
ИМТ, кг/м ²	29	28
АГ I степени (%)	37,60%	49,5% (p=0,037)
АГ II степени	59,10%	50,50%
Впервые выявленная АГ	5,90%	6,10%
Первичная АГ	94,70%	94,00%
Лечение регулярное	37,00%	36,30%
Лечение нерегулярное	47,90%	44,10%
Не лечились	15,10%	19,60%
Ранее принимали иАПФ	70,30%	49,0% (p=0,001)
ИБС (стенокардия)	17,5% (16,1%)	16,7% (13,7%)
ОИМ (в анамнезе)	4,30%	2,90%
ОИМК (в анамнезе)	3,30%	2,90%
ХСН	9,90%	7,80%
Диабет	9,00%	6,90%
Ретинопатия	33,20%	34,30%
Гиперхолестеринемия	51,80%	38,2% (p=0,013)
Курение	18,00%	20,60%
Изменения почек	12,80%	12,80%
Повышение креатинина	6,20%	4,90%
Микроальбуминурия	4,80%	2,0% (p=0,23)

Таблица 2. Характеристика поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистого риска у больных, включенных в исследование ЭПИГРАФ-2

Показатель	Активная группа (n=211)	Контроль (n=102)
Поражение органов-мишеней	50,70%	49,00%
Из них:	один	37,00%
	два	10,00%
	три	3,30%
	четыре	0,40%
ГЛЖ по ЭКГ	Соколов-Лайонн	24,50%
	Корнельский индекс	16,70%
ГЛЖ по ЭхоКГ	14,40%	12,80%
Изменения на ЭКГ	24,60%	12,7% (p=0,029)
	Патологический зубец Q	3,80%
	Инверсия зубца T	12,60%
	Смещение ST > 0,5 мм	8,20%
Сердечно-сосудистый риск	Низкий	3,30%
	Средний	27,00%
	Высокий	46,50%
	Очень высокий	23,20%

пациентов ($p < 0,001$). Не было различий и по характеру сопутствующих заболеваний. Следует отметить, что лишь немногие пациенты имели перенесенные в прошлом ИМ или мозговой инсульт, а также признаки ХСН и наличие СД при включении в исследование. Однако гиперхолестеринемия более часто обнаруживалась у больных из группы активного лечения. Достоверных различий по показателям, характеризующим функцию почек, выявлено не было, хотя можно отметить, что микроальбуминурия вдвое чаще встречалась у больных группы активного лечения.

При анализе поражения органов-мишеней группы также статистически не различались (табл. 2). Принципиально важно, что почти половина больных имела поражение органов-мишеней, причем у части пациентов имело место вовлечение в патологическое ремоделирование нескольких органов. Естественно, наибольшее внимание было уделено поражению сердца, а именно - характеристике гипертрофии ЛЖ. В качестве методов оценки гипертрофии ЛЖ были использованы как признаки, выявляемые при помощи ЭКГ, так и эхокардиограммы. Хотелось заметить, что в задачи настоящего исследования не входила оценка гипертрофии ЛЖ, а тем более ее динамики в процессе трехмесячного лечения. Естественно, рассчитывать на достоверное изменение показателей, характеризующих степень гипертрофии миокарда, при коротком курсе терапии весьма сложно. Однако по решению рабочей группы исследования ЭПИГРАФ в качестве важных дополнительных характеристик обследованных больных решено было использовать характеристику сердечно-сосудистых рисков, для чего необходимой была тщательная оценка степени гипертрофии ЛЖ.

Как видно из таблицы, по данным как ЭКГ (индекс Корнельского университета), так и ЭхоКГ наличие ГЛЖ выявлялось у 13-17 % больных, различий по группам выявлено не было. Это отражает истинное положение дел. По строгим критериям гипертрофия миокарда далеко не всегда сопровождается наличием АГ. Показатель гипертрофии по более мягким параметрам Соколова-Лайона был выше (25 %), а изменения на ЭКГ, условно относящиеся к «иннемическим», чаще встречались в группе активной терапии, но также лишь у четверти обследованных. Таким образом, можно констатировать,

что лишь часть больных с зарегистрированным поражением органов-мишеней имели выраженные изменения именно со стороны сердца. Оценка сердечно-сосудистого риска, к которой призывают нас большинство современных рекомендаций по диагностике и лечению АГ, основывающаяся в большой степени именно на поражении органов-мишеней, определила высокую и очень высокую степень риска у 69,7 % больных в группе активного лечения и у 65,7 % в группе контроля. Иными словами, между сердечно-сосудистым риском и выявляемой гипертрофией ЛЖ (особенно при I и II степени АГ) параллелизм отсутствует. Необходимо отметить, что даже среди пациентов с не очень высокими исходными цифрами АД, включенными в исследование, $\frac{2}{3}$ пациентов требовали агрессивной гипотензивной терапии. Как известно, для реального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ высокого и очень высокого риска требуется снижение уровня АД на 20 / 10 мм рт. ст., что может быть достигнуто лишь с помощью комбинированной терапии.

Анализ уровня АД как по результатам офисного измерения АД, так и по данным СМАД представлены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели артериального давления у больных с АГ, включенных в исследование ЭПИГРАФ-2

Показатель	Активная группа (n=211)	Контроль (n=102)	P
САД (офис), мм рт. ст.	157,9±1,14	155,2±1,35	0,062
ДАД (офис), мм рт. ст.	95,4±0,68	95,1±0,92	0,692
ПАД (офис), мм рт. ст.	62,4±0,59	59,9±0,87	0,084
ЧСС, в минуту	68,1±0,83	71,2±1,06	0,024
САД (СМАД), мм рт. ст.	145,0±1,21	142,3±1,34	0,066
ДАД (СМАД), мм рт. ст.	87,6±0,67	86,3±0,84	0,178
ПАД (СМАД), мм рт. ст.	58,1±0,64	56,0±0,83	0,092
ИНС САД (%)	10,2±1,15	9,9±1,37	0,72
Вариаб. САД - 24 (%)	21,5±0,73	17,9±1,01	0,004
Вариаб. ДАД - 24 (%)	16,4±0,56	14,7±0,78	0,067
Вариаб. САД - день (%)	19,9±0,76	16,5±1,07	0,009
Вариаб. ДАД - день (%)	17,4±0,88	16,4±1,23	0,487

Как видно из таблицы, группа активного лечения имела несколько худшие показатели, характеризующие степень АГ. Уровень САД, как при офисном измерении, так и при СМАД был на 2,7 мм рт. ст. выше в группе активного лечения, хотя статистически достоверных различий с группой контроля не зафиксировано. По показателям ДАД разница была менее заметной. Нульсовое АД в группе активного лечения оказалось выше на 2,5 мм рт. ст. при офисном измерении и на 2,1 мм рт. ст. при СМАД, хотя и в этом случае разница с группой контроля не достигла достоверности. Высокая достоверность отличий была отмечена в уровне вариабельности САД. Этот показатель в группе активной терапии был достоверно увеличен как на протяжении суток, так и в дневное время и достоверно превышал вариабельность САД в группе контроля. Достоверных различий в вариабельности САД в ночное время и вариабельности ДАД на протяжении всех суток отмечено не было. Кроме того, пациенты в группе активного лечения имели достоверно более высокую ЧСС. Таким образом, полученные данные совпадают с тем, что в группе активного лече-

ния было меньше пациентов с АГ I степени (табл. 1). Можно констатировать, что в группе активной терапии были более тяжелые больные и эффективная гипотензивная терапия этой категории пациентов была более трудной задачей, чем нормализация АД в группе контроля. Другими словами, комбинация эналаприла с ниданамидом в исследовании ЭПИГРАФ-2 была поставлена в заведомо невыгодные условия по сравнению с альтернативной гипотензивной терапией, использованной в контрольной группе.

Показатели исходной систолической и диастолической функции ЛЖ, а также результаты лабораторных исследований в группах активного лечения и контрольной представлены в таблице 4. Как видим, существенных различий между исследуемыми группами выявить не удалось. У пациентов отсутствовала дилатация полости ЛЖ и была полностью сохранена ФВ, отражающая сократительную функцию сердца. Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ находилась на верхней границе нормы и не отличались в двух обследованных группах больных с АГ. Индекс массы миокарда ЛЖ ($129,6 \text{ г/м}^2$ и $126,6 \text{ г/м}^2$ в группах активного лечения и контроля, соответственно) также был близок к границе, характеризующей гипертрофию ЛЖ ($\text{ИММЛЖ} > 125 \text{ г/м}^2$). Характерным явилось нарушение степени диастолического расслабления ЛЖ, выявленное в обеих подгруппах пациентов, так как интегральный показатель V_e / V_a , измеренный при анализе трансмитрального доплеровского потока и отражающий структуру диастолы, был меньше единицы. Такая величина соответствует первой степени нарушения диастолического расслабления и носит наименование «гипертрофического типа спектра», что полностью соответствует характеристике обследованных больных.

Таблица 4. Структурно-функциональные характеристики левого желудочка и результаты лабораторных исследований у больных с АГ, включенных в исследование ЭПИГРАФ-2

Показатели	Активная группа (n=211)	Контроль (n=102)	p
ЭхоКГ			
1. ТМЖП (мм)	11,5±0,1	11,4±0,2	0,6
2. ТЗСЛЖ (мм)	11,1±0,1	10,9±0,1	0,36
3. ИММЛЖ (г/м ²)	129,6±2,0	126,6±2,9	0,49
4. КДР ЛЖ (см)	4,9±0,03	4,9±0,1	0,34
5. ФВ ЛЖ (%)	64,9±0,5	66,0±0,7	0,21
6. V_e (см/сек)	69,3±2,0	68,6±1,9	0,63
7. V_a (см/сек)	73,7±1,0	71,7±1,5	0,27
8. V_e / V_a (ед)	0,95±0,02	0,98±0,03	0,19
Лабораторные показатели			
1. Креатинин (мкмоль/л)	85,3±1,0	85,0±1,5	0,85
2. СКФ (мл/мин)	94,9±1,6	91,6±2,2	0,22
4. Калий (мэкв/л)	4,50±0,03	4,48±0,04	0,75
5. Натрий (мэкв/л)	142,5±0,29	143,0±0,36	0,32
6. Глюкоза (ммоль/л)	5,63±0,08	5,42±0,11	0,13
7. ОХС (ммоль/л)	5,84±0,1	6,02±0,11	0,18
8. ТГ (ммоль/л)	1,85±0,1	1,88±0,13	0,82

Как видно из этой таблицы, существенных изменений основных биохимических показателей не было выявлено ни в одной из групп больных и по этим параметрам две группы достоверно не различались.

Естественно, кроме успешной рандомизации, позволившей сформировать вполне сравнимые группы больных с АГ, важнейшим был вопрос об адекватности гипотензивной терапии в группе контроля, т. е. только в этом случае сравнение комбинации эналаприла с ниданамидом с альтернативной терапией было бы корректным.

Учитывая высокий уровень центров, участвовавших в программе ЭПИГРАФ-2, можно было ожидать, что гипотензивная терапия в контрольной группе окажется современной и эффективной, что и подтвердилось при тщательном анализе. Всего из 102 больных, рандомизированных в контрольную группу, до конца исследования дошло 88 пациентов (86,3%). Наблюдение за одним пациентом не было завершено, а 13 больных были переведены на комбинацию эналаприла с ниданамидом (рис. 2). Оставшимся 88 пациентам назначались:

- БАБ – 76 (86,3% больных), из них метопролол – 31, атенолол – 15, бисопролол – 12, бетаксолол – 10, беталок ЗОК – 7, пропранолол – 1 больному;
- БМКК – 50 (56,0% больных), из них амлодипин – 28 (норваск – 13), нифедипин – 11, верапамил – 8, дилтиазем – 2 и лацидипин – 1 больному;
- Диуретики – 38 (43,2% больных), из них индапамид – 23 и гипотиазид – 15 пациентам;
- Агонисты имидазолиновых рецепторов – 10 (11,9% больных);
- АРА – 2 (2,3% больных)

Таким образом, было осуществлено 188 назначений, что соответствует 2,14 препарата в расчете на одного больного, что даже больше двух назначений (эналаприл и ниданамид), использованных в группе активного лечения. Можно отметить, что современные длительнодействующие БАБ (бисопролол, беталок ЗОК и бетаксолол) были применены у 38,1% пациентов. А среди БМКК лидировал по числу назначений, безусловно, наиболее эффективный представитель этого класса – амлодипин (56%), причем почти у половины больных в виде оригинального препарата норваска. А среди диуретиков назначение индапамида было даже более частым, чем гипотиазида. Таким образом, лечение АГ в контрольной группе было вполне адекватным и комбинация эналаприла с ниданамидом в исследовании ЭПИГРАФ-2 имела адекватную альтернативу.

Результаты исследования и обсуждение

1. Дозы препаратов и исходы лечения

Как видно из рисунка 2, все пациенты группы активного лечения были разделены на две подгруппы – в зависимости от исходного уровня АД. В первой подгруппе 118 пациентам с АГ I степени и исходным САД 140-160 мм рт. ст. была назначена комбинация 10 мг эналаприла и 2,5 мг ниданамида (соответствует комбинации ЭНЗИКС). В процессе лечения 88 (74,6%) из них остались на этой дозе препаратов, еще 26 пациентам (22,1%) доза эналаприла была удвоена (10 мг утром плюс 10 мг вечером) при сохранной дозе ниданамида (2,5 мг утром), что соответствует комбинации ЭНЗИКС ДУО. Только одному больному с АГ I степени потребовалось комбинация 40 мг эналаприла (20 мг утром плюс 20 мг вечером) и 2,5 мг ниданамида, что соответствует форме ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ. Три пациента не завершили исследования.

Таблица 5. Динамика АД (по данным офисного измерения) в процессе лечения больных с АГ в программе ЭПИГРАФ-2

Показатель	Исходно	Лечение	Разница	P (кон)
САД, мм рт. ст. [КОНТРОЛЬ] 102	154,9	134,8*	-20,1*	—
ДАД, мм рт. ст. [КОНТРОЛЬ] 102	95,2	83,5*	-11,7*	—
ПАД, мм рт. ст. [КОНТРОЛЬ] 102	59,7	51,3*	-8,4*	—
САД, мм рт. ст. [ЭНЗИКС] 211	157,6	131,5	-26,1*	0,019
ДАД, мм рт. ст. [ЭНЗИКС] 211	95,3	82,1	-13,2*	н.д.
ПАД, мм рт. ст. [ЭНЗИКС] 211	62,3	49,4	-13,9*	0,025
САД, мм рт. ст. [АГ I степ.] 118	151,6	128,2	-23,4	0,005
ДАД, мм рт. ст. [АГ I степ.] 118	92,7	80,6	-12,1*	н.д.
ПАД, мм рт. ст. [АГ I степ.] 118	58,9	47,6	-11,3*	0,012
САД, мм рт. ст. [АГ II степ.] 93	165,2	135,6	-29,6*	0,001
ДАД, мм рт. ст. [АГ II степ.] 93	98,8	84	-14,8*	0,002
ПАД, мм рт. ст. [АГ II степ.] 93	66,4	51,6	-14,8*	0,001

Во второй подгруппе 93 пациентам с АГ II степени с САД 160-180 мм рт. ст. терапия начиналась с 20 мг эналаприла (по 10 мг утром и вечером) и 2,5 мг ниданамида, что соответствует форме ЭНЗИКС ДУО. В процессе лечения около половины пациентов (n=46) сохранили эту дозировку, а другой половине (n=45) доза эналаприла была увеличена до 40 мг /сут (20 мг утром плюс 20 мг вечером) при сохранной дозе ниданамида 2,5 мг, что соответствует форме ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ. Еще двум больным исходная доза эналаприла была уменьшена до 10 мг плюс 2,5 г ниданамида, что соответствует форме ЭНЗИКС.

2. Динамика АД при офисном измерении

Главным показателем эффективности лечения в исследовании ЭПИГРАФ-2 была динамика уровня АД, которая изучалась как по результатам офисного измерения давления, так и по результатам суточного мониторинга АД. Результаты офисного измерения АД до начала лечения и в конце (через 14 недель непрерывной терапии) представлены в таблице 5. Как видно, нами были выделены четыре группы: контрольная, получавшая альтернативную гипотензивную терапию (n=102), группа активного лечения, получавшая комбинацию эналаприла с ниданамидом (n=211). Кроме того, группа активного лечения подразделялась на две подгруппы в зависимости от исходного уровня АД и степени АГ. Напомним, что больные с АГ I степени начинали и $\frac{1}{4}$ из них окончили лечение на комбинации 10 мг эналаприла плюс 2,5 ниданамида (ЭНЗИКС). Пациенты с АГ II степени начинали терапию с 20 мг эналаприла плюс 2,5 мг ниданамида (ЭНЗИКС ДУО), и половина из них окончила лечение, получая 40 мг эналаприла плюс 2,5 мг ниданамида (Энзикс ДУО ФОРТЕ). Результаты изменения систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового (ПАД) давления сравнивались между группой контроля и каждой из трех групп активного лечения.

Как видно из таблицы, во всех группах было достигнуто высокодостоверное снижение уровня АД к концу проводимого лечения. Однако по эффективности гипотензивной терапии имелись достоверные отличия. Так, снижение сис-

толического (-26,1 мм рт. ст.) и пульсового АД (-13,9 мм рт. ст.) в группе лечения комбинацией эналаприла и ниданамида было достоверно выше, чем в контроле (-20,1 мм рт. ст., p=0,019 и -8,4 мм рт. ст., p=0,025). Подобная закономерность наблюдалась и при раздельном сравнении результатов лечения больных с АГ I степени и II степени комбинацией эналаприла и ниданамида с группой контроля. А ведь именно уровень систолического и пульсового давления определяет максимальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ. Итоговая разница по динамике САД между группой комбинации эналаприла с ниданамидом составляет 6 мм рт. ст. Много это или мало? Здесь уместно обратиться к двум вариантам сравнения. По подсчетам одного из лидеров исследований в области АГ S. Julius, дополнительное снижение САД на 5 мм рт. ст. способно спасти 1,6 млн. жизней в год. С другой стороны, по расчету риска, основываясь на результатах длительных плацебо-контролируемых исследований (ВОЗ и МОАГ), дополнительное снижение САД на 6 мм рт. ст. в длительной перспективе способно приводить к снижению риска ОИМ на 8 % и мозгового инсульта на 24 %, что также весьма существенно. Таким образом, *преимущество комбинации эналаприла с ниданамидом в степени снижения АД, полученное в исследовании ЭПИГРАФ-2, можно считать весьма значимыми с клинической точки зрения.*

Как быстро достигалась разница в АД и целесообразно ли начало лечения сразу с комбинации эналаприла с ниданамидом? Для этого был проведен анализ динами-

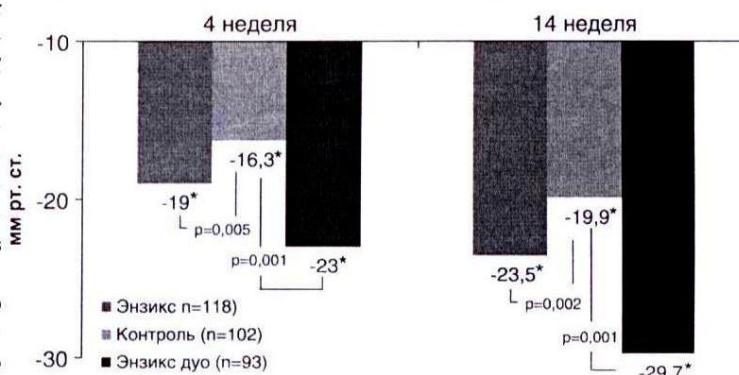


Рис. 3. Изменение систолического АД (при офисном измерении) в процессе лечения больных с АГ в исследовании ЭПИГРАФ-2

ки САД на 4-й неделе (стартовые дозы препаратов) и на 14-й неделе, после титрования и подбора доз. Эти данные представлены на рис. 3. Как видим, уже на 4-й неделе лечения пациенты, получавшие комбинацию эналаприла с индапамидом, имели преимущество в снижении САД. Пациенты с АГ I степени, начинавшие лечение с 10 мг эналаприла плюс 2,5 мг индапамида (Энзикс), снижали САД на 2,7 мм рт. ст. больше, чем в контрольной группе. После изменения доз (1/2 пациентов была переведена на 20 мг эналаприла плюс 2,5 мг индапамида = энзикс дуо) эта разница составила 3,6 мм рт. ст. к концу лечения. В подгруппе больных с АГ II степени, начинавших лечение с 20 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (энзикс дуо) уже к 4-й неделе разница по снижению САД достигала 6,7 мм рт. ст., а после коррекции доз (половина больных была переведена на 40 мг эналаприла плюс 2,5 мг индапамида) она увеличилась до 9,8 мм рт. ст.

Гораздо менее заметными были различия по динамике диастолического давления. Во многом это может быть связано с тем, что многие пациенты в группе контроля принимали БМКК дигидроперидинового ряда (в частности, амлодипин). Этот препарат в целом ряде крупных исследований продемонстрировал свое превосходство в снижении ДАД (TONMS, ALLIANT, VALUE). Однако динамике ДАД в настоящее время придется несколько меньшее значение, т. к. нормализация этого показателя достигается легче, чем оптимальное снижение САД и уровень диастолического давления менее тесно связан с риском сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ.

При анализе числа больных, нормализовавших уровень АД после лечения, некоторые преимущества также имела группа больных, получавших комбинированную терапию эналапридом плюс индапамид (72,5 %) в сравнении с группой контроля (66,7 %). Однако различия не достигали статистически значимой разницы ($p=0,058$). Во многом это может быть связано с различным исходным уровнем САД, которое в группе активного лечения было исходно на 2,7 мм рт. ст. выше, чем в группе контроля. Поэтому для истинной оценки эффективности проведенного лечения правильнее использовать второй из наиболее употребимых показателей – число больных, нормализовавших АД или снизивших САД более чем на 20 мм рт. ст. от исходного уровня. Эти результаты представлены на рисунке 4. Как видим, к 4-й

неделе лечения лишь группа больных с АГ I степени, находившаяся на лечении комбинацией эналаприла с индапамидом, имела достоверно больший процент больных, нормализовавших или серьезно снизивших АД. К концу лечения достоверные преимущества имели все подгруппы, лечившиеся комбинацией иАПФ и диуретика. Обращает на себя внимание крайне высокий уровень нормализации АД, достигающий 82,4 % в среднем по группе, принимавшей комбинацию эналаприла с индапамидом, причем среди больных с АГ I степени этот показатель достигает 89,8 %, у больных с АГ II степени он равен 77,2 %.

3. Динамика АД при суточном мониторинге АД (СМАД)

Конечно, в рамках одной статьи невозможно проанализировать все данные, полученные при двукратном суточном мониторинге 313 больных, включенных в исследование ЭНИГРАФ-2, поэтому мы коснемся лишь главных результатов, представленных в таблице 6.

Как видим, средний уровень АД за сутки при СМАД существенно отличался от показателей офисного измерения АД. Так, уровень САД при СМАД был на 12,7 мм рт. ст. и 12,3 мм рт. ст. ниже офисных измерений, а ДАД на 4,1 мм рт. ст. и 3,9 мм рт. ст., в группе активной терапии и контроля соответственно. Это хорошо известный факт. Можно констатировать лишь, что разница в обеих группах обследованных была примерно одинаковой. Как видно из таблицы, достоверный гипотензивный эффект лечения был отмечен в обеих группах и по данным СМАД, хотя по абсолютной величине изменения оказались гораздо менее выраженными, чем при офисном измерении. Однако преимущества лечения комбинацией эналаприла с индапамидом прослеживались и в этом случае. Причем, как и при офисном измерении давления, достоверные различия были выявлены в плане снижения систолического и пульсового давления, дающих основной «вклад» в увеличение сердечно-сосудистого риска при АГ. Различия по степени снижения ДАД не достигали статистически значимой разницы. Интересно, что вариабельность систолического давления не менялась достоверно в контрольной группе и снижалась почти на 20 % при применении комбинации иАПФ эналаприла с тиазидоподобным диуретиком индапамидом. Это важное преимущество комбинированной терапии, позволяющей уменьшать нагрузку на органы-мишени. Таким образом, *по результатам суточного мониторинга АД выявлены очевидные преимущества комбинации эналаприла с индапамидом перед альтернативной гипотензивной терапией.*

4. Динамика гемодинамических показателей и степени гипертрофии ЛЖ

Как уже говорилось выше, оценка степени гипертрофии ЛЖ и внутрисердечной гемодинамики не была основной задачей настоящей работы, и прежде всего – из-за отсутствия достаточно чувствительного инструмента контроля этих параметров. Конечно, проведение ЭхоКГ в каждом из участвующих центров при отсутствии стандартиза-

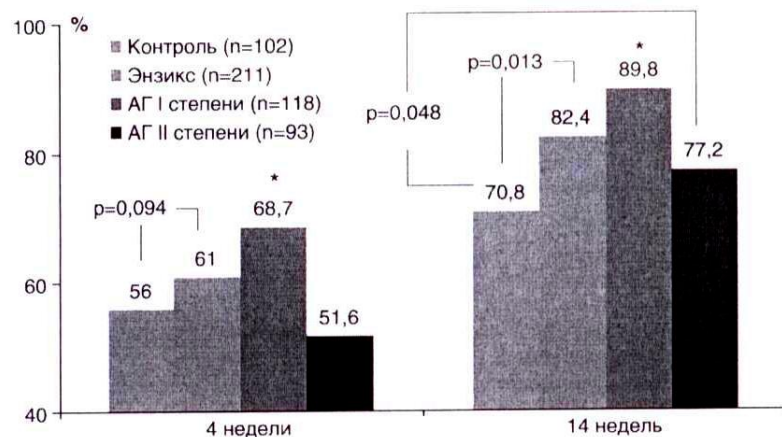


Рис. 4. Эффективность лечения (процент больных нормализовавших АД или снизивших систолическое АД >20 мм рт. ст.)

Таблица 6. Динамика АД (по данным суточного мониторингования) в процессе лечения больных с АГ в программе ЭПИГРАФ-2

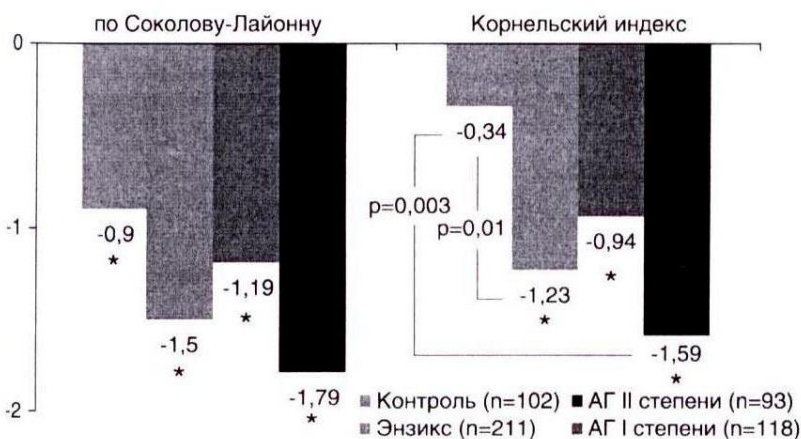
Показатель	Исходно	Лечение	Разница	P
САД, мм рт. ст. [контроль] 102	141,9±1,2	130,1±1,2	-11,8*	—
ДАД, мм рт. ст. [контроль] 102	86,2±0,8	78,6±0,8	-7,6*	—
ПАД, мм рт. ст. [контроль] 102	55,8±0,8	51,5±0,8	-4,3	—
Вариаб. САД, % [контроль] 102	17,9±1,0	15,7±1,1	-2,2	—
САД, мм рт. ст. [Энзике] 211	144,5±0,6	128,9±0,5	-15,6*	0,04
ДАД, мм рт. ст. [Энзике] 211	88,1±0,5	77,8±0,5	-10,3*	0,07
ПАД, мм рт. ст. [Энзике] 211	57,8±0,4	50,8±0,3	-7,0*	0,005
Вариаб. САД, % [контроль] 211	21,5±0,7	17,3±0,6	-4,2*	0,004

эти методики не позволяют уловить изменения, которые, к слову сказать, могут развиваться достаточно быстро. Во всяком случае, экспериментальные исследования на молекулярном уровне позволили выявлять первые изменения уже на 3-7 день эффективной гипотензивной терапии. В клинике признаки достоверного регресса гипертрофии ЛЖ при контроле с помощью магнитно-резонансной томографии были обнаружены через месяц гипотензивной терапии. Более того, и иАПФ, и диуретики многократно продемонстрировали свою способность снижать массу миокарда ЛЖ. Более того, в исследованиях и с эналаприлом, и с ниданамидом (исследование LIFE) была доказана способность этих лекарств влиять как на размеры кардиомиоцитов, так и на синтез белков внеклеточного матрикса. Поэтому ожидание положительного влияния комбинации эналаприла и ниданамида на степень гипертрофии ЛЖ были оправданными.

Как мы и предполагали, средние показатели динамики индекса массы миокарда ЛЖ, как и толщины стенок ЛЖ и структуры диастола, достоверно не менялись ни в одной из групп лечения. Не изменилась достоверно и ФВ ЛЖ. ЧСС снизилась на 5 ударов в минуту в группе контроля, что можно связать с использованием в лечении этих пациентов блокаторов бета-адренергических рецепторов и БМКК, замедляющих ЧСС.

Однако анализ частоты встречаемости гипертрофии миокарда ЛЖ (по данным ЭКГ) продемонстрировал преимущества назначения комбинации эналаприла с ниданамидом против альтернативной гипотензивной

терапии (рис. 5). Как видно по критериям Соколова-Лайонна, имело место достоверное уменьшение числа больных с гипертрофией ЛЖ во всех группах. И хотя по абсолютной величине уменьшение количества пациентов с гипертрофией миокарда было более значительным в группе активного лечения, особенно у пациентов с АГ II степени, получавших комбинацию высоких доз эналаприла (20-40 мг) с ниданамидом 2,5 мг, разницы не достигали статистически значимой разницы ($p=0,09$). Однако по второму критерию – индексу Корнельского университета преимущества комбинированного назначения эналаприла и ниданамида были достоверными, причем как в группе в целом, так и у наиболее тяжелых больных с АГ II степени, где разница с альтернативной гипотензивной терапией была максимальной. Это четко коррелирует и со степенью снижения систолического и пульсового АД, которое также было максимальным у наиболее тяжелой подгруппы пациентов с АГ II степени, получавших высокие дозы эналаприла и ниданамида. Полученные результаты подтверждают факт, что *только полноразовые комбинации и АПФ с диуретиками могут эффективно снижать уровень АД и степень гипертрофии ЛЖ*. В настоящем исследовании это прежде всего комбинация 20 мг эналаприла (Энзике дуо) и 2,5 мг ниданамида, а у более тяжелых больных и 40 мг эналаприла с 2,5 мг ниданамида (Энзике дуо форте). Меньшие дозировки препаратов (10 мг эналаприла плюс 2,5 мг ниданамида = энзике) показаны пациентам с начальной АГ. К сожалению, рассчитывать, что «гомеопатические» дозы иАПФ и диуретиков будут достаточно эффективны, нет никакого резона. Поэтому практически во всех современных эффективных комбинированных препаратах, сочетающих иАПФ и диуретики, использованы полноразовые комбинации (Капозид, Ко-ренитек, Энап-П и Энап-ПЛ, Фозид, Полипрел форте и др.).



«гомеопатические» дозы иАПФ и диуретиков будут достаточно эффективны, нет никакого резона. Поэтому практически во всех современных эффективных комбинированных препаратах, сочетающих иАПФ и диуретики, использованы полноразовые комбинации (Капозид, Ко-ренитек, Энап-П и Энап-ПЛ, Фозид, Полипрел форте и др.).

5. Динамика лабораторных показателей в процессе лечения

Динамика тех немногих лабораторных показателей, которые подробно анализировались в процессе лечения пациентов с АГ (прежде всего с целью подтвердить безопасность активной гипотензивной терапии), представлена в таблице 7.

Таблица 7. Динамика лабораторных биохимических показателей в процессе лечения больных с АГ в программе ЭПИГРАФ-2

Показатель		Исходно	Лечение	Разница	P
Креатинин (мкмол/л)	Контроль	83,7±1,8	82,0±1,8	-1,7	—
	ЭНЗИКС	84,2±0,9	81,0±0,8	-3,2*	0,065
СКФ мл/мин (Cockcroft)	Контроль	91,3±2,5	93,3±3,0	2	—
	ЭНЗИКС	93,6±1,5	94,7±1,6	1,1	н.д.
Протеинурия >20мг (%)	Контроль	3,6±1,3	5,2±1,8	1,6	—
	ЭНЗИКС	9,5±2,6	4,9±1,8	-4,6*	0,041
Глюкоза (мг%)	Контроль	5,39± 0,07	5,46±0,08	0,07	—
	ЭНЗИКС	5,61±0,09	5,62±0,12	0,01	н.д.
Калий (мэкв/л)	Контроль	4,47±0,04	4,43±0,04	-0,04	—
	ЭНЗИКС	4,48±0,03	4,40±0,04	-0,08	н.д.
Натрий (мэкв/л)	Контроль	142,9±0,53	142,4±0,35	-0,57	—
	ЭНЗИКС	142,5±0,29	141,8±0,37	-0,72	н.д.

Как видно из таблицы, в целом все исследованные параметры находились в пределах нормальных величин в обеих группах, что подтверждает безопасность проводимого лечения. Главное, что даже при применении высоких дозировок эналаприла с инданамидом сохранялась метаболическая нейтральность и по данным исследованных параметров не было ухудшения функции почек. Заострить внимание необходимо лишь на двух моментах – динамике уровня креатинина плазмы, которое было достоверным лишь в группе, леченной комбинацией эналаприла с инданамидом. Параллельно в группе активного лечения достоверно снижалось и число больных с протеинурией (на 4,6 %), что было достоверно больше по сравнению с альтернативной терапией комбинацией БАБ, БМКК и диуретиков. Особенно выраженный положительный эффект отмечался в подгруппе больных с АГ II степени, получавших высокие дозы эналаприла (половина 20 мг / сут плюс инданамид 2,5 мг / сут = Энизке форте, другая половина 40 мг / сут плюс инданамид 2,5 мг / сут = Энизке дуо форте). В этой подгруппе частота выявляемости протеинурии достоверно снизилась на 10,5 %. Подобные возможности положительного действия комбинированного лечения были продемонстрированы и при применении высоких доз полнпрела. При использовании полндозовой комбинации (2 таблетки полнпрела форте в сутки) этот пре-

парат в сравнении с эналаприлом более значительно снижал уровень альбуминурии и сердечно-сосудистых осложнений. Многообещающие результаты, как видим, получены и в отношении комбинации эналаприла с инданамидом в исследовании ЭПИГРАФ-2.

5. Конечные точки исследования, оценка эффективности терапии

Выбор конечных точек в относительно непродолжительных исследованиях всегда затруднителен, т. к. число осложнений и летальных исходов в таких протоколах невелико и обработка полученных данных статистически представляет известные трудности. В настоящей программе мы выбрали в качестве суммарных результатов лечения общую оценку результатов, отдельно, по мнению врачей и больных, оценку качества жизни с использованием общепринятого опросника SF-36, а также динамику обращений к врачу за период исследования. Основные результаты представлены в таблице 8.

Как видно из таблицы, в подавляющем большинстве пациенты высоко оценили результаты лечения АГ. Оценка «хорошо» и «отлично» была дана 84,6 % пациентов контрольной группы и 88,4 % больных, получавших лечение комбинацией эналаприла и инданамида. По этому показателю достоверных отличий между группами не было, что отчасти можно объяснить недостаточ-

Таблица 8. Оценка врачом и пациентом результатов лечения и влияние терапии на повторные госпитализации, дополнительные визиты к врачу и дни нетрудоспособности у больных с АГ в исследовании ЭПИГРАФ-2

Показатель	Контроль (n=102)	Энизкс (n=211)	АГ I (n=118)	АГ II (n=93)
Оценка больным лечения на «хорошо» и «отлично»	84,60%	88,40%	87,00%	90,20%
Оценка врачом лечения на «хорошо» и «отлично»	86,40%	92,9% (p=0,019)	91,5% (p=0,023)	94,6% (0,014)
Уменьшение дней нетрудоспособности (на 1 больного)	-2,17*	-2,61*	-2,39*	-2,88*
Уменьшение доп. визитов к врачу (на 1 больного)	-0,49*	- 0,77* (p=0,049)	- 0,59*	-1,00* (p=0,025)
Уменьшение визитов к врачу и госпитализаций (на 1 б-го)	-0,67*	- 1,10* (p=0,012)	-0,89* (p=0,07)	- 1,37 (p=0,008)

ной чувствительностью суммарной оценки клинического состояния. Подробный анализ качества жизни, более точно отражающего восприятие больными эффектов проводимой терапии, выходит за рамки настоящей статьи. Тем не менее необходимо отметить, что из 9 шкал оценки качества жизни, используемых по результатам оценки ответов больного на вопросы анкеты SF-36, по трем были отмечены достоверные отличия в пользу терапии комбинацией эналаприла с ниданапамидом. Это касалось физического функционирования и в большей степени ролевого функционирования и эмоционального восприятия. Таким образом, *раннее применение не фиксированной комбинации и АПФ эналаприла и тиазидоподобного диуретика ниданамида позволяет улучшить качество жизни больных с АГ в сравнении с альтернативным гипотензивным лечением*. Характерно, что максимальное улучшение качества жизни было отмечено у больных с АГ II степени, находившихся на лечении высокими дозами энзикса (Энзикс дуо и Энзикс дуо форте).

По мнению врачей, также более успешной была терапия комбинацией эналаприла и ниданамида, хотя и в контрольной группе большинство врачей оценили результаты лечения, как хорошие и отличные. Это еще раз подтверждает важность тезиса, что не только применяемые препараты, но и тщательное наблюдение за состоянием пациента обеспечивают хорошие результаты лечения.

Наконец, успешная терапия сопровождалась и снижением необходимости дополнительного обращения к врачу в обеих обследованных группах. Как видно из таблицы 8, снижение числа дней нетрудоспособности достоверно не отличалось в контрольной и основной группах. Однако по количеству дополнительных визитов к врачу пациенты, получавшие комбинацию эналаприла с ниданапамидом, имели достоверное преимущество. Особенно отчетливой эта разница становилась при суммарной оценке дополнительных визитов к врачу и госпитализаций. Для всей группы, получавшей комбинацию эналаприла с ниданапамидом, эта разница составила 0,43 (1,10-0,67) на одного больного за три месяца. Это значит, что в течение года больной с АГ, который начнет лечение энзиксом, будет иметь на 1,6 визита к врачу или госпитализации меньше, чем при применении альтернативного гипотензивного лечения. Для больных с АГ – II, находившихся на лечении высокими дозами энзикса, эта разница в расчете на год составит 2,6 в сравнении с другой регулярной терапией АГ и 5,0 в сравнении с нерегулярным лечением, что, к сожалению, все еще встречается очень часто. Таким образом, *раннее начало лечения АГ комбинацией эналаприла и ниданамида позволяет более существенно снизить потребность в дополнительных визитах к врачу и госпитализациях по сравнению с альтернативными методами гипотензивной терапии*.

В заключение необходимо представить еще один немаловажный аспект лечения больных с АГ – это стоимость лечения. На рис. 6 представлены затраты на лечение больных с гипертензией в основной и контрольной

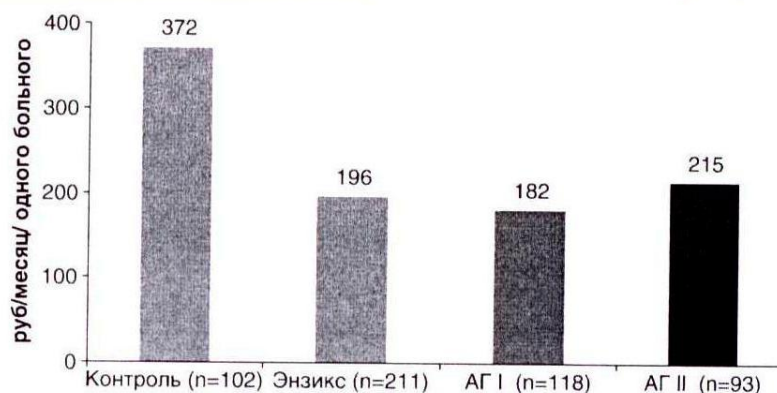


Рисунок 6. Затраты на лечение больных с АГ (в расчете на одного пациента в месяц) в группах активного лечения (Энзикс) и контроля

группах (по ценам в московских аптеках на момент проведения исследования). Как видно, «общепринятое» лечение АГ, по крайней мере, в Москве и Московской области, с применением современных БАБ, диуретиков, БМКК и, в меньшей степени, агонистов имидазолиновых рецепторов и антагонистов рецепторов к ангиотензину II обходилось (по результатам исследования ЭПИГРАФ-2) в 372 рубля в расчете на одного пациента в месяц. При альтернативной терапии Энзиксом (комбинацией эналаприла в $\frac{3}{4}$ случаев 10 мг / сут и ниданамида 2,5 мг / сут = Энзикс) стоимость лечения больных с АГ I степени снижается более чем вдвое – до 182 рублей в расчете на одного больного в месяц. Затраты на лечение одного пациента с более тяжелой АГ II степени составляют лишь 215 рублей в месяц в расчете на одного пациента, что соответствует 57 % от стоимости общепринятого лечения АГ. Эти цифры получаются, несмотря на использование более высоких дозировок Энзикса (в половине случаев 20 мг / сут эналаприла плюс 2,5 мг / сут ниданамида = Энзикс дуо и в другой половине случаев эналаприл 40 мг / сут плюс ниданамид 2,5 мг = Энзикс дуо форте) при лечении больных с более тяжелой АГ II степени. Может быть, это – основной довод к практическому использованию препарата Энзикс (комбинации эналаприла с ниданапамидом) в лечении больных с АГ.

Переносимость терапии в обеих группах была хорошей. Всего лечение не закончили 11 больных основной (5,2 %) и 5 пациентов контрольной группы (4,9 %). Однако если прибавить к этому, что 13 пациентов из контрольной группы были в процессе наблюдения переведены на комбинацию эналаприла с ниданапамидом, то переносимость лечения в основной группе окажется гораздо выше. Из 11 больных у 3 (1,4 %) развился кашель, у 2 (0,9 %) давление снижалось плохо и у 1 (0,5 %) больногo причиной отмены лечения была головная боль. В остальных пяти случаях прекращение лечения было проведено не по медицинским причинам.