

Возможности достижения целевого артериального давления у больных артериальной гипертензией с использованием фиксированной комбинации эналаприла малеата с гидрохлортиазидом

С.В. Недогода, Т.А. Чаляби, У.А. Брель, Г.Г. Мазина, Е.В. Подольская, Д.А. Заремба

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Fixed-dose combination of enalapril maleate and hydrochlorothiazide: potential in achieving target blood pressure among hypertensive patients

S.V. Nedogoda, T.A. Chalyabi, U.A. Brel, G.G. Mazina, E.V. Podolskaya, D.A. Zaremba

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Цель. Оценить эффективность фиксированной комбинации 20 мг эналаприла малеата + 12,5 мг гидрохлортиазида (Энап НЛ 20) в сравнении с произвольными комбинациями из двух антигипертензивных препаратов (АГП) у больных артериальной гипертензией (АГ) I-III степеней, у которых предшествующая моно антигипертензивная терапия (АГТ) оказалась неэффективной.

Материал и методы. У 200 пациентов с АГ высокого риска и предшествующей неэффективностью АГТ в рамках открытого, рандомизированного, контролируемого, сравнительного исследования в параллельных группах сравнивали антигипертензивную эффективность произвольных антигипертензивных комбинаций и фиксированной комбинации Энап НД 20 по данным суточного мониторингирования артериального давления (СМАД).

Результаты. Фиксированная комбинация Энап НЛ 20 эффективнее, чем произвольная комбинация из двух АГП, назначаемых по усмотрению врача, снижает систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) на 17,3% vs 10,3% и 13% vs 5,3% соответственно ($p < 0,05$). При этом снижение пульсового АД составило 22,6% и 17,3% соответственно. Величина индекса Т/Р была достоверно лучше в группе пациентов, получавших Энап НЛ 20 – $81,2 \pm 6,6\%$ vs $53,1 \pm 5,1\%$ на произвольной комбинированной АГТ. Степень снижения скорости утреннего подъема САД также была достоверно больше при использовании фиксированной комбинации, чем при произвольном комбинировании АГП – $47,7\%$ vs $19,9\%$ ($p < 0,05$).

Заключение. Энап НЛ 20 позволяет достичь лучшего контроля АД, чем произвольные комбинации АГП у пациентов с неэффективностью монотерапии и АГ высокого риска. Энап НЛ 20 лучше влияет на показатели СМАД и обладает большей кардио- и ангиопротекцией, чем произвольные комбинации АГП. Использование тиазидных диуретиков в произвольных комбинациях АГП оказывает большее негативное влияние на уровень мочевой кислоты, креатинина, глюкозы и калия крови, чем Энап НЛ 20.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные и произвольные комбинации антигипертензивных препаратов, достижение целевого артериального давления.

Aim. To assess the effectiveness of fixed-dose combination of enalapril maleate (20 mg) and hydrochlorothiazide (12,5 mg) – Enap NL 20, comparing to arbitrary combinations of two antihypertensive medications (AHM), in patients with Stage I-III arterial hypertension (AH) and resistance to previous antihypertensive monotherapy.

Material and methods. In 200 patients with high-risk AH and resistance to previous antihypertensive therapy, effectiveness of fixed-dose combination Enap NL 20 and arbitrary AHM combinations was compared in an open, randomized, controlled parallel-group study. Therapy effectiveness was assessed by 24-hour blood pressure monitoring (BPM).

Results. Fixed-dose combination Enap NL 20 was more effective than arbitrary combinations of two AHM for systolic and diastolic BP (SBP, DBP) reduction: -17,3% vs. -10,3% and -13% vs. -5,3%, respectively ($p < 0,05$). Respective pulse BP reduction was 22,6% and 17,3%. T/P index was significantly better in Enap NL 20 patients: $81,2 \pm 6,6\%$ vs. $53,1 \pm 5,1\%$ in those receiving arbitrary AHM combinations. Morning SBP surge rate reduction was more pronounced in Enap NL 20 group than in arbitrary AHM combination group: -47,7% vs. -19,9% ($p < 0,05$).

Conclusion. Enap NL 20 provided better BP control than arbitrary AHM combinations in patients with high-risk AH and monotherapy resistance. Comparing to arbitrary AHM combinations, Enap NL 20 more effectively

improved 24-hour BPM parameters, also demonstrating better cardio- and angioprotection. Thiazide diuretics in arbitrary AHM combinations affected the levels of uric acid, creatinine, blood glucose and potassium to greater extent than Enap NL 20.

Key words: Arterial hypertension, fixed-dose and arbitrary combinations of antihypertensive medications, target blood pressure level achievement.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных и важных факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Однако до настоящего времени достижение целевого уровня АД остается самой актуальной задачей «гипертензиологии» [4,7].

Опыт крупных клинических исследований показал, что для достижения целевого уровня артериального давления (АД) у подавляющего большинства пациентов: ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) – 62%, STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) – 66%, INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) – 80%, LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) – 92%, требуется назначение двух и более антигипертензивных препаратов (АГП) (рисунки 1 и 2).

Очевидно, что монотерапия, способная снизить систолическое АД (САД) в среднем на 10-12 мм рт.ст., не может решить проблему достижения целевого уровня АД у большинства пациентов, в т.ч. из группы высокого риска. В этой связи все более пристальное внимание уделяется поиску оптимальной стратегии и тактики комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ). Можно полностью согласиться с известным американским кардиологом и нефрологом Bakris GL в том, что «в XXI веке комбинации соперничают между собой. Время монотерапии закончилось, по крайней мере, для пациентов из группы высокого риска».

До настоящего времени фиксированные комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с тиазидными диуретиками (тД) продолжают играть важную роль в лечении большого количества пациентов с АГ.

Появление новой комбинации 20 мг эналаприла + 12,5 мг гидрохлортиазида (Гхт) (Энап НЛ 20, КРКА, Словения) требует ее более углубленного и всестороннего изучения по способности снижать индивидуальный риск ССО у пациентов с АГ.

В этой связи было проведено исследование ДОГМА (ДОстижение целевоГо уровня АД у больных артериальной гипертензией с использованием Энап НЛ 20), ставившее своей целью определение эффективности терапии Энап НЛ 20 у больных АГ I-III степеней (ст.), у которых предшествующая моно АГТ оказалась неэффективной.

Материалы и методы

В открытое, рандомизированное, контролируемое, сравнительное исследование (рисунок 3) в параллельных группах были включены 200 больных АГ I-III ст., у которых не был достигнут целевой уровень АД в течение не менее 3 месяцев предшествующей моно АГТ. Пациенты, мужчины и женщины в возрасте 18-60 лет, были рандомизированы («методом конвертов») на 2 группы в соотношении 1:1. В итоге по 100 пациентов получали терапию Энап НЛ 20 или оставались на «традиционном» лечении, принимая не менее двух АГП. Длительность лечения составила 6 месяцев.

Критериями включения служили:

- наличие АГ I-III ст. с уровнем САД 140-180 мм рт.ст. и высоким риском развития ССО;
- неэффективность моно АГТ на протяжении не менее 3 предшествующих месяцев;
- письменное согласие больного на участие в программе.

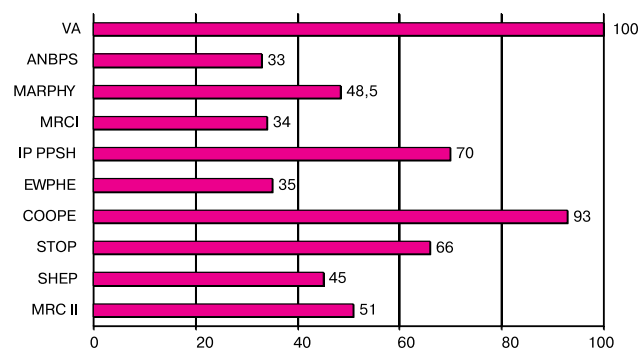
Критериями исключения были:

- наличие симптоматической АГ;
- серьезные нарушения функции почек – креатинин в 2 раза выше нормы;
- серьезные нарушения функции печени – аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза (АСТ, АЛТ) в 2 раза выше нормы;
- некорректируемые электролитные нарушения ($K^+ < 3,5$ ммоль/л и $> 5,5$ ммоль/л);
- наличие в анамнезе гиперчувствительности к ИАПФ;
- сахарный диабет (СД) 1 типа и некомпенсированный СД 2 типа;
- злокачественные новообразования;
- беременность и лактация;
- неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

Дозы АГП были стабильными на протяжении всего 2-недельного периода скрининга. После периода скрининга больные были рандомизированы на 2 группы: основную (ОГ) и контрольную (ГК). В течение первых 4 недель при необходимости (чрезмерное снижение АД) доза Энап НЛ 20 могла быть уменьшена наполовину. Больные ГК получали терапию по усмотрению лечащего доктора. Контрольные визиты пациентов для оценки исследуемых показателей проходили через 12 и 24 недели после начала приема Энап НЛ 20 или коррекции АГТ по усмотрению врача.

В ходе исследования разрешали назначать пациентам любую сопутствующую терапию по усмотрению лечащего врача. Объем обследования пациента и исследований в ходе программы представлен в таблице 1.

Демографическая и клиническая характеристики пациентов представлены в таблице 2. Изучались динамика суточного профиля (СП) АД, гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), скорости распространения пуль-



Примечание: VA – Veterans Administration Study, ANBPS – Australian National Blood Pressure study; MAPHY – Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study; MRC I – Medical Research Council study; IPPPSH – International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension; EWPHE – European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial; COOPE – Coope-Wagener; STOP – Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program; MRC II – Medical Research Council study.

Рис. 1 Частота комбинированной АГТ.

совой волны (СПВ), биохимических и электролитных показателей крови. В начале исследования, а также через 24 недели лечения выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) по общепринятой методике портативными аппаратами «SpaceLabs 90207» (США). Основные параметры СМАД анализировали с учетом имеющихся рекомендаций. Скорость утреннего подъема (СУП) АД определяли по отношению величины утреннего подъема ко времени повышения АД [8]; рассчитывали коэффициент Trough-to-peak (Т/Р). Этот параметр позволяет лучше характеризовать терапевтический профиль АГП, дает информацию о снижающем АД действии препарата. Для этого сравнивали 2 показателя: показатель снижения АД в конце интервала между приемами препарата (trough – остаточное действие) и показатель наибольшего снижения АД в течение всего интервала (peak – пиковое действие). Показатель Т/Р, близкий к 100% при однократном приеме лекарства в сутки, указывает на равномерное снижение АД в течение 24 ч. У больных, включенных в исследование, были исключены ситуационное повышение АД и «кабинетная» АГ по данным СМАД.



Рис. 3 Схема исследования.

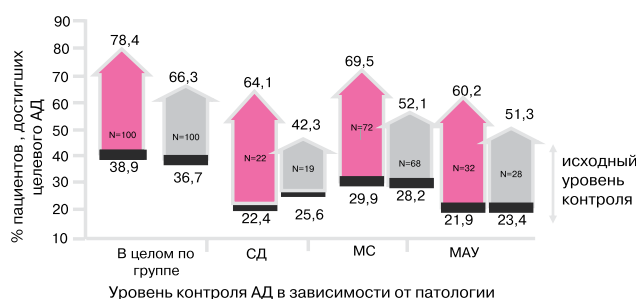


Примечание: UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study; ABCD – Appropriate Blood pressure Control in Diabetes; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; HOT – Hypertension Optimal Treatment Study; AASK – African American Study of Kidney disease and hypertension; IDNT – Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; РКИ – рандомизированные клинические исследования.

Рис. 2 Количество лекарственных препаратов, необходимых для достижения целевого АД [15, 16].

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на приборе ALOKA по стандартной методике. При М-модальном режиме ЭхоКГ определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР, КСР) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Для расчета конечного диастолического и конечного систолического объемов (КДО и КСО) ЛЖ использовали метод Teichholz, вычисляли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Массу миокарда (ММ) ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux RV [2]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле Dobios D. В качестве верхней границы ИММЛЖ использовали значения, полученные De Simone – 104 г/см² для женщин и 117 г/см² для мужчин.

СПВ измеряли с помощью автоматического прибора «COLSON» [7,9], оценивая ее на каротидно-радиальном (КР) и каротидно-фemorальном (КФ) сегментах. Для определения СПВ одновременно производили запись сфигмограмм с сонной, лучевой и бедренной артерий.



Примечание: МАУ – микроальбуминурия.

Рис. 4 Достижение целевого АД у «проблемных» пациентов с АГ: Энап НЛ 20 vs произвольных антигипертензивных комбинаций.

Таблица 1

Объем и характер обследования пациента

	Скрининг	Рандомизация	Период наблюдения		Окончание программы
	Неделя-2 Визит 0	неделя 0 Визит 1	Контроль неделя 4 Визит 2 (телефон)	Контроль неделя 12 Визит 3	неделя 24 Визит 4
Информир. согласие	X				
Анамнез болезни	X				
Клинический осмотр	X	X	X	X	X
Антропометрия (ИМТ, ОТ/ОБ)	X	X		X	X
ЭКГ		X		X	X
СМАД		X		X	X
СПВ		X		X	X
Обучение самоконтролю АД					
Оценка индивидуального риска ССО					
Опросник КЖ		X		X	X
Снятие показаний домашнего контроля АД (по 10 пациентов из каждой группы)		X		X	X
Шкалы депрессии и тревоги (HADS)					
Опросник МИЭФ (для мужчин)					
Дневник больного с АГ (госпитализации, обращение к врачу, вызов «скорой помощи»)				X	
Фармакоэкономика		X		X	X
Лабораторные параметры		X		X*	X
Выдача препарата		X	X	X	
Возврат препарата			X	X	X
Нежелательные явления		X	X	X	X

Примечание: X* – только K⁺, Na⁺, мочевины и креатинин, АСТ, АЛТ; ИМТ – индекс массы тела; ОТ/ОБ – окружность талии /окружность бедер; ЭКГ – электрокардиография; КЖ – качество жизни.

Лабораторное обследование включало определение липидного профиля (ЛП): содержания общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ) на проточном спектрофотометре StatFax (США); оценивали уровни мочевины (МК) и глюкозы крови натощак.

Результаты анализировали с помощью встроенного пакета Microsoft Excell и BMDP. Достоверность различий сравниваемых исходных показателей, а также их изменений во время терапии оригинальным и генерическими препаратами оценивалась с применением парного критерия Стьюдента (t). Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования представлены в таблицах 3–6. Их анализ свидетельствует о том, что фиксированная комбинация Энап НЛ 20 эффективнее, чем произвольная комбинация из двух АГП, назначаемых по усмотрению врача, снижает как САД, так и диастолическое АД (ДАД) на 17,3% vs 10,3% и 13% vs 5,3% соответственно ($p < 0,05$). При этом снижение пульсового АД (ПАД) составило 22,6% и 17,3% соответственно. Величина индекса Т/Р была достоверно лучше в группе пациентов, лечившихся Энап НЛ 20 – $81,2 \pm 6,6\%$ vs $53,1 \pm 5,1\%$ на произвольной комбинированной АГТ. Степень снижения СУП САД также была достоверно больше при приеме фиксированной комбинации, чем

при произвольном комбинировании АГП – 47,7% vs 19,9% ($p < 0,05$).

На Энап НЛ 20 удалось достичь целевого АД достоверно чаще как в целом по группе, так и у «проблемных» пациентов с АГ (рисунок 4).

При терапии Энап НЛ 20 уменьшились ТЗСЛЖ и ИММЛЖ на 13,6% и 10,1% ($p < 0,05$) vs 5,2% и 4,4% соответственно ($p > 0,05$).

Уменьшение КФ и КР СПВ было более выраженным при терапии Энап НЛ 20 – на 29,1% и 13,1% ($p < 0,05$), чем при произвольном комбинировании АГП – на 15,1% и 4,5% соответственно ($p > 0,05$).

Исследование влияния Энап НЛ 20 и произвольных комбинаций АГП на ЛП крови не выявило достоверных различий между ними. При произвольной комбинации АГП отмечено ее негативное влияние на уровни мочевины, креатинина, глюкозы в отличие от Энап НЛ 20. При произвольном комбинировании АГП наблюдали более выраженное снижение содержания калия в крови – 9,3% vs 6,8%.

Обсуждение

В последние годы проблема комбинированной АГТ оказалась в центре внимания. Наиболее точно ее суть отразил один из ведущих европейских кардиологов Bjorn Dahlöf «Мы должны рассматривать комбинированную терапию как терапию первой линии,

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Энап НЛ 20	«Произвольная» комбинированная терапия	p
Число пациентов, n	100	100	>0,05
Возраст, годы	53,2±2,9	51,4±2,5	>0,05
Длительность АГ	11,3±2,4	12,1±2,9	>0,05
САД, мм рт.ст. (аускультативный метод)	166,8±9,7	162,6±8,8	>0,05
ДАД, мм рт.ст. (аускультативный метод)	93,1±7,1	91,2±6,9	>0,05
Мужчины/женщины	42/58	46/54	>0,05
ИМТ, кг/м ²	30,9±2,4	31,4±2,6	>0,05
Курят/не курят	47/53	42/58	>0,05
Отягощенный семейный анамнез по АГ и ИБС	87	82	>0,05
ОНМК	11	9	>0,05
ИБС	42	38	>0,05
СД	23	22	>0,05
ГХС	89	81	>0,05
МС	58	52	>0,05
Гиперурекемия	32	29	>0,05
НТГ	37	34	>0,05
МАУ	21	19	>0,05
ГЛЖ	92	89	>0,05
Получали монотерапию	100	100	
– β-АБ –	21	24	>0,05
диуретики	16	19	>0,05
– АК	19	17	>0,05
– ИАПФ	34	31	>0,05
– АРА II	8	6	>0,05
– ЦД	2	3	>0,05
Получали комбинированную терапию			
ИАПФ+диуретик	100	42	
ИАПФ+АК		18	
ИАПФ+β-АБ		12	
β-АБ+диуретик		5	
АРА II + диуретик		7	
АРА II + АК		1	
β-АБ+АК		8	
АК+диуретик		5	
ИАПФ + АРА II		2	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ГХС – гиперхолестеринемия; МАУ – микроальбуминурия; β-АБ – бета-адреноблокаторы; АК – антагонисты кальция; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; ЦД – центрального действия.

поскольку большинство пациентов все равно ею заканчивают лечение. Нам необходимо знать какие комбинации являются лучшими, но, к сожалению, данные о влиянии фиксированных комбинаций на заболеваемость и смертность отсутствуют».

Результаты проведенного исследования однозначно свидетельствуют о явном преимуществе фиксированной комбинации Энап НЛ 20 перед произвольными комбинациями АГП при достижении целевого АД.

Более того, произвольные комбинации АГП оказывали более выраженное негативное влияние на уровни МК, креатинина, глюкозы и калия в крови, чем Энап НЛ 20. Вероятно, это можно объяснить тем, что в ГК на произвольных комбинациях тД использовались в 57% случаев, а их средняя доза составила 20,4±3,2 мг/сут., что существенно боль-

ше, чем в Энап НЛ 20. При этом в ряде случаев они вообще входили в состав «нерациональных» комбинаций АГП.

В завершившемся в 2006г исследовании STAR (The Study of Trandolopril/Verapamil SR And Insulin Resistance), было установлено, что применение на протяжении 1 года комбинации лозартан + гидрохлортиазид (Гхт) (100 мг/25 мг) усугубляет нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и повышает уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у 240 больных АГ и с метаболическим синдромом (МС) в отличие от полностью метаболически нейтральной комбинации трандолаприл + верапамил SR (4 мг/240 мг) [1].

В марте 2008г были доложены результаты исследования ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular events through COMBination therapy in Patients Living with

Таблица 3

Динамика показателей СМАД при лечении Энап НЛ 20 и использовании произвольных антигипертензивных комбинаций

Показатель	Энап НЛ 20 (исходно/лечение)	Произвольная комбинация (исходно/лечение)
САДс, мм рт.ст.	162,5±9,1/134,3±6,4	158,8±8,9/142,3±7,6
ДАДс, мм рт.ст.	93,3±8,2/81,1±6,1	91,8±7,9/86,9±7,4
ПАДс, мм рт.ст.	69,2±5,2/53,5±4,9	67,0±5,1/55,4±4,9
СУП САД, мм рт.ст. / ч	29,1±4,8/15,2±3,3	32,6±5,1/26,1±4,9
СУП ДАД, мм рт.ст. / ч	11,4±3,7/7,4±2,1	13,3±3,9/11,3±3,1

Примечание: с-сутки

Таблица 4

Динамика ФВ и ТЗСЛЖ при лечении Энап НЛ 20 и назначении произвольных антигипертензивных комбинаций

Показатель	Энап НЛ 20 (исходно/лечение)	Произвольная комбинация (исходно/лечение)
ИММЛЖ, г/см ²	138±16/124±12	134±14/128±11
ТЗСЛЖ, мм	11,7±0,7/10,1±0,5	11,5±0,7/10,9±0,6

Таблица 5

Динамика СПВ при лечении Энап НЛ 20 и назначении произвольных антигипертензивных комбинаций

Показатель	Энап НЛ 20 (исходно/лечение)	Произвольная комбинация (исходно/лечение)
СПВ КФ, м/с	13,7±1,2/9,7±0,9	13,2±1,1/11,2±1,2
СПВ КР, м/с	11,4±1,1/9,9±0,9	11,1±1,2/10,6±1,1

Таблица 6

Динамика биохимических показателей крови при лечении Энап НЛ 20 и назначении произвольных антигипертензивных комбинаций

Показатель	Энап НЛ 20 (исходно/лечение)	Произвольная комбинация (исходно/лечение)
ОХС, ммоль/л	6,9±0,5/6,6±0,4	6,8±0,6/6,7±0,5
ТГ, ммоль/л	2,8±0,7/2,3±0,6	2,6±0,6/2,5±0,6
Креатинин, ммоль/л	122,9±11,3/99,7±9,8	117,1±12,9/134,7±15,8
МК, ммоль/л	387,3±28,8/367,1±26,2	360,1±32,3/342,8±28,4
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,3±0,4/6,2±0,4	6,2±0,4/6,6±0,4
Калий, ммоль/л	4,4±0,3/4,1±0,3	4,3±0,3/3,9±0,3

Systolic Hypertension), в котором ~ 12 тыс. пациентов с АГ высокого риска находились на лечении комбинациями бенazeприл + амлодипин (40/10 мг) или бенazeприл + Гхт (40/12,5-25 мг) на протяжении ~ 5 лет. Авторы исследования показали, что комбинация ИАПФ+амлодипином достоверно лучше влияет на большинство конечных точек, чем комбинация с Гхт [3].

Первые комментарии по исследованию ACCOMPLISH вообще поставили под сомнение целесообразность использования тД в комбинациях, и стали призывать к пересмотру существующих рекомендаций по лечению АГ. Подобную точку зрения озвучил Dr Weber M (SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY) один из участников этого исследования: «В соответствии с имеющимися в настоящее время рекомендациями в комбинации из двух АГП одним из них обычно является тД. Я уверен, что эти рекомендации должны измениться. Может быть и нельзя утверждать, что антагонист кальция амлодипин должен быть обязательно включен в комбинацию, но утверждение о предпочтительном назначении диуретиков должно быть убрано из рекомендаций.» (<http://www.theheart.org/article/852911.do>)

В этой связи необходимо попытаться объективно разобраться в этом вопросе. Ранее неоднократно указывалось на отсутствие метаболической безопасности у классических тД, как при монотерапии, так и при их использовании в комбинации [5,9-12]. Однако, никакой иной класс АГП, кроме диуретиков не может воздействовать на объем- и натрий-зависимый компоненты повышения АД. Поэтому, в настоящее время целесообразно определиться с приоритетами при ведении пациента с АГ. Безусловно, на первом месте стоит достижение целевого АД и только после этого настает черед учитывать метаболическую нейтральность АГП особенно у пациентов с МС, НТГ и СД. Дальнейший анализ полученных результатов в отдельных подгруппах пациентов позволит более детально изучить проблему метаболической безопасности Энап НЛ 20.

Результаты все того же ACCOMPLISH показывают, что через 6 месяцев лечения обе комбинации позволяют увеличить количество пациентов с целевым уровнем АД <140/90 мм рт.ст. с 37% до 73%, а через 30 месяцев добиться достижения целевого АД на комбинации ИАПФ+амлодипин у 82% пациентов и у 79% больных при комбинации ИАПФ+тД.

В упомянутом выше исследовании STAR комбинация, содержащая тД, также обеспечивала контроль АД не хуже чем комбинация ИАПФ и антагониста кальция.

Безусловно, фиксированные тиазид-содержащие комбинации АГП не являются идеальными с точки зрения их метаболической нейтральности, но они лучше, чем произвольные комбинации [6,13,14], и кроме этого, они могут рассматриваться как основа для «тройной» терапии.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что главной задачей при лечении пациента с АГ является достижение целевого уровня АД (Европейские рекомендации по лечению АГ и 2-я редакция российских рекомендаций по лечению АГ (ВНОК, 2004). Именно, снижение АД уменьшает частоту ССЗ и смертности. В исследовании HOT был определен так называемый «целевой» уровень АД, т.е. такие цифры АД, при которых риск ССО, таких как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность сведен к минимуму. Согласно имеющимся рекомендациям у больных АГ и СД и/или нарушением функции почек АД следует снижать < 130/80 мм рт.ст., а у всех остальных больных АГ

(независимо от возраста, пола, длительности заболевания, исходной величины АД) < 140/90 мм рт.ст. Такой низкий целевой уровень АД предъявляет особые требования к АГТ. В этом аспекте необходимо реально оценивать возможности монотерапии, которая эффективна не более чем у половины больных даже с умеренным повышением АД в пределах 140-159/90-99 мм рт.ст. Одним из существующих путей в достижении целевого АД является, возможно, более широкое применение фиксированных, в т.ч. тД-содержащих комбинаций АГП.

Выводы

Энап НЛ 20 позволяет достичь лучшего контроля АД, чем использование произвольных комбинаций АГП у больных АГ высокого риска и с неэффективной монотерапией.

Энап НЛ 20 лучше влияет на показатели СМАД и обладает большей кардио- и ангиопротекцией, чем произвольные комбинации АГП.

Использование тД в произвольных комбинациях АГП оказывает большее негативное влияние на уровни МК, креатинина, глюкозы и калия крови, чем Энап НЛ 20.

Литература

1. Bakris G, Molitch M, Hewkin A. Differences in Glucose Tolerance Between Fixed-Dose Antihypertensive Drug Combinations in People With Metabolic Syndrome Diabetes Care 2006; 29: 2592-7.
2. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation 1977; 55: 613-8.
3. Jamerson K. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology Scientific Sessions; March 31, 2008; Chicago, IL.
4. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571-6.
5. Nedogoda S, Chalabi T, Brel U. Effect of fixed antihypertensive combinations on blood pressure, pulse wave velocity and glucose metabolism in hypertensive patients with metabolic syndrome. The 2008 World Congress of Cardiology Abstracts, Buenos Aires, Argentina, May 18-21, 2008; Poster Presentations Circulation published online May 17, 2008; doi: 10.1161/circulationaha.108.189874, P146
6. Агеев Ф.Т., Дробижев М.Б., Смирнова М.Д. Свободная или фиксированная комбинации эналаприла и гидрохлортиазида в реальной амбулаторной практике: что лучше для больного артериальной гипертензией? Сравнение эффективности и приверженности к лечению. Кардиология 2008; 5: 10-5.
7. Кобалава Ж.Д. Систолическое давление — ключевой показатель диагностики, контроля и прогнозирования риска артериальной гипертензии. Клин фармакол тер 2000; 5: 12-8.
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999; 237 с.
9. Недогода С.В. Комбинированная антигипертензивная терапия: все ли комбинации одинаково полезны? Кардиология 2007; 2: 57-63.
10. Недогода С.В. Тиазидные диуретики и проблема гипокалиемии: клинические последствия. Сердце 2007; 4: 190-5.
11. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Цома В.В., Брель У.А. Сравнительная эффективность Нолипрела форте и Ко Ренитек у больных артериальной гипертензией высокого риска. Артер гиперт 2006; 1: 56-9.
12. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Брель У.А., Цома В.В. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций верапамил СР + трандолаприл и каптоприл + гидрохлортиазид у больных артериальной гипертензией высокого риска. Артер гиперт 2007; 2: 88-93.
13. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В. Ко-ренитек в лечении умеренной и тяжелой формы течения гипертонической болезни. Тер архив 2003; 7: 21-6.
14. Шальнова С.А., Деев А.Д. Влияние фиксированных комбинаций эналаприла и гидрохлортиазида на течение артериальной гипертензии. II часть исследования ГАРАНТ. Кардиоваск тер профил 2007; 6(8): 26-31.
15. Bakris GL, Williamas M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis 2000; 36(3): 646-61.
16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345(12): 851-60.

Поступила 06/06-2008