

# Нерешенные вопросы лечения артериальной гипертензии и что предпринять

С.А. Андриевская, В.К. Кротенко

КУ «Одесский областной кардиологический диспансер»

Появление многочисленных комбинаций антигипертензивных препаратов в последние годы создает врачу проблему выбора ввиду отсутствия классификационных решений гипертензиологии в этом направлении.

**Цель исследования:** изучение эффективности антигипертензивной комбинации эналаприла и индапамида (препараты Энзикс дуо и Энзикс дуо форте, производитель «Хемофарм АД», Сербия) у больных высокого кардиоваскулярного риска с гипертонической болезнью (ГБ) II или III стадии, 3 степени, имеющих коморбидные ишемическую болезнь сердца (ИБС) или сахарный диабет.

**Материалы и методы.** Обследованы 28 пациентов, рандомизированных на две группы в зависимости от тяжести заболевания. Для верификации течения заболевания осуществлен комплекс обследований – изучены динамика клинического статуса, данные эхокардиоскопии, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), анкетирования с применением классического опросника Mos 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) для самооценки качества жизни.

**Результаты.** Интегральная оценка эффективности примененного алгоритма лечения позволила установить положительную динамику клинического состояния больных, достижения целевых уровней артериального давления у всех исследуемых (после коррекции доз препарата), статистически достоверного снижения индекса ММЛЖ и средних временных показателей СМАД.

**Заключение.** Результаты исследования продемонстрировали, что препарат комбинированной терапии Энзикс дуо и его высокодозовая форма Энзикс дуо форте позволяет успешно лечить пациентов с любой степенью артериальной гипертензии, включая больных со злокачественными формами, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, высокий кардиоваскулярный риск, комплексное лечение, Энзикс дуо, Энзикс дуо форте.

Концепция сердечно-сосудистого континуума, созданная Американским ученым, лауреатом Нобелевской премии Евгением Браунвальдом – основополагающая в современной кардиологии и базируется на законах развития патологических процессов, включающих влияние факторов риска, поражение главных органов-мишеней – сердца, сосудов, головного мозга, и в нем самыми драматическими событиями для сердечно-сосудистого пациента, особенно высокого риска, рассматриваются развитие инфаркта миокарда и инсульта мозга. Артериальная гипертензия (АГ) вносит существенный вклад в эти процессы, играет ведущую роль среди всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), негативно влияя на конечные исходы здоровой популяции [1]. Несмотря на прогресс современной гипертензиологии, пораженность населения АГ в Украине сохраняется на стабильно высоком уровне (более 32%).

В мировой науке последних десятилетий наблюдаются достижения в области изучения глубинных механизмов формирования, развития и прогрессирования АГ, совершенствования лечебно-диагностических технологий. Однако возникают новые проблемы в подходах к обсуждаемой проблеме,

порой по принципиальным вопросам. К примеру, в настоящее время расходятся позиции ведущих кардиологических школ мира – американской и европейской – в рассмотрении нормы артериального давления (АД) – базовой величины, определяющей признание/непризнание пациента больным. Наряду с этим сохраняется низкая осведомленность больных о наличии у них заболевания, недостаточный охват лекарственной терапией и крайне недостаточный уровень приверженности к ней.

Существенную проблему создают для реальной клинической практики появляющиеся как «грибы после дождя» многочисленные новые комбинированные формы антигипертензивных препаратов, до сих пор не систематизированные по приоритетным показаниям с учетом набора факторов риска, степени АГ, уровня пораженности органов-мишеней, коморбидности, переносимости препаратов у конкретного больного, что затрудняет оптимальный подбор терапии.

Повышение АД у нормотоника обеспечивает адекватные мобилизационные реакции организма на стресс, однако у лиц с АГ не только во время криза, но и регулярно реализуются негативные процессы, отрицательно влияющие на органы-мишени и стимулирующие сердечно-сосудистый континуум. АГ – заболевание предельно четкое по сути (повышение АД), однако многоликое по своим патогенетическим механизмам и клиническим проявлениям. Встречаются пациенты с превалированием вегетативной симптоматики из-за высокой симпато-адреналовой активности, пациенты с выраженным отеком синдромом (женщины в состоянии перименопаузы), лица с абдоминальным ожирением с каскадом патогенетических нарушений, провоцирующих ускоренное развитие ССО, что требует комплексной терапии, охватывающей все основные звенья, участвующие в поддержании патологического процесса.

Главная задача лечения больных АГ – контролируемое АД и максимальное снижение суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Следовательно, необходим стабильный, адекватный контроль АД. Одним из существенных препятствий достижения целевого уровня АД является нарушенный метаболизм в органах и тканях. В связи с этим целесообразно применение комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ), позволяющей влиять на несколько патогенетических механизмов: активность ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой систем, нарушения реабсорбции натрия и функции ионных каналов.

Доказательством вышесказанного является ряд крупных клинических исследований, результаты которых свидетельствуют в пользу достижения целевых уровней АД преимущественно на двух и более препаратах. К примеру, в исследовании ALLHAT таковых было 62%, INVEST – 80%, SHEP – 45%, LIVE – 92% [2, 3, 4, 5].

КАГТ, будучи ранее терапией резерва, с 2013 г. получила право стартовой терапии уже на начальных стадиях заболевания, что отражено в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (2013–2017), Американских рекомендациях 8-го Объединенного национального комитета (2014), Рекомендациях АНА/ACC (2017) [6, 7]. Приоритетность КАГТ имеет зна-

чимый потенциал: возможность дозирования препаратов в низких дозах с устранением ряда нежелательных эффектов, но повышением терапевтического ответа на компоненты, удобства приема и улучшение комплаентности, что в целом обеспечивает лучшие контроль АД и органопротекцию. Применение комбинаций заведомо исключает не подходящие составляющие.

В настоящее время не исключается возможность самых разнообразных комбинаций двух, трех антигипертензивных препаратов, среди которых лидируют комбинации ингибиторов АПФ с диуретиками или антагонистами кальция.

На украинском фармацевтическом рынке достаточно продолжительный период применяют комбинации ингибитора АПФ эналаприла и тиазидоподобного диуретика индапамида в различных дозах и соотношениях – Энзикс дуо, Энзикс дуо форте. Однако терапевтический потенциал вариаций известен практически врачам не в полной мере и, соответственно, в полном объеме не реализуется.

Для создания подобных комбинаций были изучены убедительные обоснования и ряд теоретических предпосылок.

Ингибиторы АПФ относятся к лидирующему классу препаратов, рекомендованных для начальной и комбинированной терапии АГ. Однако характеризуя их, нельзя говорить о класс-специфических эффектах в отношении к органопротективным свойствам, влиянию на метаболические параметры и прогноз. Ингибиторы АПФ – разнородная группа препаратов.

Как известно, эналаприл (эналаприла малеат) признан стандартом эффективности и безопасности среди ингибиторов АПФ [8].

Концепция использования данного класса препаратов базируется на основе подавления главной прессорной системы организма ренин-ангиотензиновой путем блокирования АПФ и снижением синтеза и накопления мощного вазоконстриктора – ангиотензин-2 с последующим позитивным сдвигом в клиническом состоянии.

Положительное влияние эналаприла способствует не только достижению целевого АД, но и анатомо-геометрической перестройке ЛЖ с регрессом гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), со снижением массы миокарда. Это способствует устранению дополнительных субстратов для возникновения патологических очагов возбуждения, приводящих к развитию расстройств ритма, нарушению проводимости; снижению задержки жидкости и натрия в организме, улучшению желудочковой гемодинамики, улучшению кровоснабжения почек, профилированию почечной недостаточности.

В классификации ингибиторов АПФ (L. Orie, 1994) эналаприл относится к классу липофильных препаратов с двойным путем выведения (преимущественно почечный путь элиминации, более 60%), со средней продолжительностью действия и приемом 2 раза в сутки (А.Д. Радченко, 2011).

Гемодинамические эффекты эналаприла развиваются медленнее, чем у гидрофильных иАПФ, стабильно удерживаются до 24–36 ч при достижении пиковых значений через 6–8 ч.

Рекомендуемая минимальная доза – 5 мг 1–2 раза в день (мягкая форма АГ), может также составлять 10 мг 1–2 раза в день (умеренная форма АГ) и при потребности может быть увеличена до 40 мг в сутки – 20 мг дважды в день.

Одним из больших клинических преимуществ применения ингибиторов АПФ являются их выраженные органопротективные свойства. Эналаприл путем уменьшения нагрузки на миокард за счет периферического вазодилатирующего эффекта, уменьшения адренергического воздействия на миокард, антифиброзного влияния обеспечивает уменьшение степени ГЛЖ, профилирует возникновение патологических ритмов, прогрессирование СН.

Позитивное действие эналаприла прослеживается от-носительно сосудистой стенки за счет уменьшения эндоте-

лиальной дисфункции путем реализации следующих механизмов:

- снижение степени вазоконстрикции благодаря подавлению синтеза ангиотензина 2-го типа,
- накопление эндотелий-релаксирующего оксид азота (NO),
- антитромбоцитарное действие с ростом фибринолиза.

Одним из положительных эффектов уменьшения накопления ангиотензина 2-го типа является угнетение синтеза альдостерона, сопровождающееся профилированием прогрессирования почечной недостаточности. При этом улучшается внутривисцеральная гемодинамика, устраняется микроальбуминурия, понижается протеинурия, увеличивается диурез. Данные эффекты эналаприла особенно ощутимы у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, где ингибиторы АПФ продемонстрировали мощный ренопротективный эффект и в условиях нормотензии. При этом исследования проводились преимущественно с эналаприлом. На основе данных авторитетных трайлов (ABCD, UCPDS) в настоящее время ингибиторы АПФ высокоэффективно используются для микро- и макрососудистых осложнений СД.

К антигипертензивным препаратам первой линии относятся также тиазидные и тиазидоподобные диуретики, которые по-прежнему остаются среди лидеров современной гипертензиологии. Механизмы тиазидоподобных диуретиков реализуются на дистальных отделах собирательных канальцев, подавляя реабсорбцию ионов натрия и хлора. Одним из представителей тиазидоподобных является индапамид, обладающий слабодуретическим и выраженным вазоактивным механизмом. Ранее проведенные исследования показали, что индапамид с немедленным высвобождением в дозе 2,5 мг значительно увеличивает натриурез [9].

В дальнейшем в клинических исследованиях был изучен вазодилатирующий эффект индапамида, обусловленный снижением сосудистых реакций на вазопрессоры и уменьшением периферического сопротивления сосудов, сопровождающийся предотвращением повреждения эндотелия и вазорелаксацией.

Индапамид – диуретик, обладающий свойствами слабого антагониста кальция и сосудорасширяющим действием на системные и почечные артерии, усиливающий защитную функцию эндотелия, что обеспечивает вазопротекцию, известен метаболическим нейтралитетом в отношении липидного, углеводного обменов и имеющий антиагрегантные свойства. Относится к липофильным препаратам высокой степени, что обеспечивает его значительную концентрацию в гладкомышечной мускулатуре сосудов.

Учитывая имеющийся потенциал патогенетических, клинических воздействий на сосудистую систему и органы-мишени со стороны указанных препаратов, целесообразно их применение в качестве комбинированной антигипертензивной терапии. Сочетание данных препаратов приводит к взаимному потенцированию антигипертензивного действия. При нежелательной активации PАС под влиянием диуретика активируется угнетающее на нее действие ингибитора АПФ, профилируются гипо- и гиперкалиемия, гиперурикемия за счет разнонаправленности действия препаратов на электролитный обмен и обмен пуриновых оснований.

Применение эналаприла и индапамида в тандеме изучалось в ряде клинических трайлов (A-HeFT 14, ALLHAT18, LIVE30) и доказало рациональность и приоритетность их использования для достижения контролируемого АД с высоким уровнем приверженности к терапии. Не был потерян интерес к классической испытанной комбинации и в наше время – исследования Эпиграф-1, Эпиграф-2, Eurospare IV. Изучаемая форма нефиксированной комбинации с четким указанием времени приема, доведенного до автоматизма, мо-

жет быть рассмотрена как промежуточный вариант терапии и названа нами как фиксированная/нефиксированная (для пациента комбинация Энзикс фиксирована одним блистером, поэтому пропуск назначений исключен) антигипертензивная комбинация (ФНАК).

**Цель исследования:** изучение эффективности антигипертензивной комбинации эналаприла и индапамида (препараты Энзикс дуо и Энзикс дуо форте, производитель «Хемофарм АД», Сербия) у больных высокого кардиоваскулярного риска с гипертонической болезнью (ГБ) II или III стадии, 3 степени, имеющих коморбидные ишемическую болезнь сердца (ИБС) или сахарный диабет.

#### Задачи исследования.

Учитывая выраженность гипотензивного действия и органозащиты у больных с АГ при назначении антигипертензивной комбинации эналаприл + индапамид в двух модификациях, на основе значимого практического опыта сотрудников облкардиодиспансера было проведено сравнительное исследование их применения в клинической практике и конретизированы показания для каждой из комбинаций:

- Энзикс дуо – эналаприл 10 мг, утренний/вечерний прием; индапамид 2,5 мг, утренний прием;
- Энзикс дуо форте – эналаприл по 20 мг, утренний/вечерний прием; индапамид 2,5 мг, утренний прием.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью выполнения оценки эффективности и целесообразности предложенной медикаментозной технологии для лечения больных АГ проанализированы следующие позиции:

1. Динамика клинического состояния пациентов на протяжении 6 мес наблюдения.
2. ЭХО-кардиоскопическое исследование по стандартной методике с определением динамики параметров ГЛЖ.
3. Данные СМАД с установлением типов хроноструктуры АД.
4. Биохимические тесты с уточнением параметров липидного, углеводного обменов, функции печени, почек.
5. Значимость и уровень приверженности больных к предложенной комбинированной антигипертензивной терапии.
6. Динамика качества жизни больных с ГБ при использовании предложенной комбинации путем анкетирования на предмет самооценки качества жизни по критериям классического опросника SF-36.

Сформирована группа из 28 больных (15 мужчин, 13 женщин) с диагнозом: ГБ III стадии, 2–3 степени, кризовое течение, риск III–IV, гипертензивное сердце II–III, СН I–II А ст., НУНА II, III, IV, находящихся под наблюдением кардиологов Областного кардиологического диспансера. Возраст пациентов составил 37–62 года (средний  $52,3 \pm 7,7$ ). Длительность заболевания в среднем по группе – 4,5 года.

Все пациенты были разделены по степени АГ на две группы:

I – группа лиц со 2 степенью АГ

II – группа лиц со 2–3 степенью АГ, в количестве 14 человек в каждой.

С целью применения не медикаментозных методов лечения у всех больных стратифицированы факторы сердечно-сосудистого риска и намечены мероприятия по их устранению.

#### Критерии включения:

- нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, исключая 6-месячный период до начала лечения;
- постинфарктный кардиосклероз;
- сахарный диабет (СД) 2-го типа, легкой, средней степени;
- хронические заболевания пищеварительного тракта вне обострений;
- ХОЗЛ I степени;
- элементарно-конституциональное ожирение I–II степени;

- нарушение проводимости: СА-блокады, АВ-блокада I степени;
- предсердные желудочковые экстрасистолы, не частые;
- хронические заболевания пищеварительного тракта в стадии ремиссии.

#### Критерии исключения:

- ИБС с частыми приступами стенокардии покоя и напряжения;
- СД тяжелой формы, декомпенсированный;
- ХОЗЛ II–V степени;
- активный, субактивный гепатит;
- заболевания почек с ХПН II ст. и выше;
- другие тяжелые соматические заболевания;
- сердечная недостаточность IIВ – III стадии;
- хронические полные блокады правой, левой ножек пучка Гисса; стойкая АВ-блокада II–III степени.

Обследование проводили до начала лечения и через 6 мес с перспективой оценки разработанного алгоритма в более отдаленные сроки.

Статистическую обработку данных выполняли методом вариационной статистики по критериям Стьюдента [10]. Статистическую достоверность рассматривали при  $p \leq 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В медицинской практике подавляющее большинство больных АГ имеют один из вариантов рисковой категории, порядка 30–40% из них относятся к высокорисковым пациентам, поэтому комбинированная терапия должна назначаться в «стартовом» периоде большинству пациентов.

В Рекомендациях ESC/ESH (2018) сохраняется подход к определению общего сердечно-сосудистого риска по SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) с учетом того, что у пациентов с АГ этот риск значительно возрастает при наличии поражения органов-мишеней, связанного с АГ (особенно ГЛЖ, ХБП). К числу факторов, влияющих на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с АГ, вновь отнесен высокий уровень мочевой кислоты, добавлены ранняя менопауза, психосоциальные и экономические факторы, ЧСС в покое 80 уд/мин и более.

К бессимптомному поражению органов-мишеней отнесены умеренная ХБП со СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, тяжелая ХБП со СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (расчет по формуле СКД-ЕPI), выраженная ретинопатия с геморрагиями или экссудатами, отеком сосочка зрительного нерва.

В табл. 1 представлены данные по уровню наиболее распространенных и прогностически важных факторов риска.

Данные исследования нашего контингента свидетельствуют о высоком уровне распространенности сердечно-сосудистых факторов риска в изучаемых группах, а именно:

- очень высокий риск – 22 больных, умеренный риск – 0
- высокий риск – 6 больных, низкий риск – 0

Динамика клинического статуса является ключевым звеном и важнейшим критерием эффективности проводимого лечения. Особое внимание уделялось субъективному состоянию больных, определяющему качество их жизни.

Данные, приведенных в табл. 2, свидетельствуют, что в среднем по группе зарегистрирована положительная динамика клинического состояния, особенно по количеству головных болей, уменьшилась частота приступов стенокардии и головной боли.

Таким образом, применение исследуемых комбинаций антигипертензивной терапии положительно влияло на самочувствие пациентов с четким уменьшением клинических признаков болезни, что также подтверждалось самооценкой больных согласно данным анкетирования. При подробном

Распространенность факторов риска в группах изучаемого контингента больных

| Факторы риска                                      | Пациенты, n=28   |                  |
|--|------------------|------------------|
|  | 1-я группа, n=14 | 2-я группа, n=14 |
| Курение  | 5                | 4                |
| Гиподинамия  | 7                | 8                |
| Гиперлипидемия по уровню общего холестерина        | 8                | 9                |
| Потребление поваренной соли в количестве более 5 г | 12               | 10               |
| Индекс массы тела >25 кг/м <sup>2</sup>            | 12               | 10               |
| Частые психоэмоциональные стрессы                  | 13               | 13               |

Таблица 2

Динамика клинического состояния пациентов в течение 6 мес наблюдения (n=28)

| Клинические данные (в среднем по группе)     | До лечения | После лечения | P     |
|--|------------|---------------|-------|
| Количество приступов стенокардии в неделю    | 5,2±1,4    | 2,8±0,3       | <0,05 |
| Количество приступов головной боли в неделю  | 5,2±1,2    | 3±1,0         | <0,05 |
| Количество приступов головокружений в неделю | 3,7±0,2    | 0,7±0,1       | <0,05 |

анализе установлено, что у больных с тяжелой формой АГ частота возникновения головной боли была выше, что потребовало у 4 больных перевода с комбинации Энзик дуо на Энзик дуо форте, после чего их субъективный статус улучшился благодаря более выраженному снижению АД.

Используемый в исследовании метод ЭхоКГ у больных при АГ позволяет оценить массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), процессы ремоделирования сердца. При этом определяются размеры ЛЖ и соответствие их площади поверхности тела [11].

В далеко зашедших стадиях АГ обычно наблюдают увеличение объемов ЛЖ и его сферификацию, снижение ударного объема и ФВ ЛЖ.

ГЛЖ при ЭхоКГ у больных АГ ассоциирована с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от уровня АД [12]. Любой вариант ремоделирования ЛЖ у больных АГ способствует росту частоты развития сердечно-сосудистых осложнений; опаснее концентрическая ГЛЖ, имеющая максимально высокий риск [13].

ГЛЖ, установленная электрокардиографически, может быть более верифицирована по степени выраженности и модели ремоделирования с помощью ЭхоКГ. У больных АГ с клиническими симптомами ЭхоКГ может помочь в диагностике сопутствующих заболеваний сердца. У большинства пациентов с АГ ЭхоКГ имеет существенную диагностическую ценность и поэтому следует рекомендовать ее выполнение всем больным в диагностическом алгоритме первичного обследования [11].

Применение КАГТ обеспечивает большую степень снижения ММЛЖ и регресс ГЛЖ, чем монотерапия, что естественно, так как снижение АД за счет последней менее выражено и стабильно. Данные мета-анализа 2003 года, объединившего 42 исследования и 10 968 лиц с АГ, продемонстрировали снижение АД более чем в 4 раза в сравнении с удвоенной до-

зой монотерапии, что объяснимо синергией и безопасностью комбинации. Анализ динамики показателей ММЛЖ и ГЛЖ свидетельствовал о позитивных процессах, происходящих в ЛЖ, подтверждающих полезные изменения в миокарде ЛЖ, обеспечивающие достоверность кардиопротекции КАГТ, которая способствует улучшению внутрисердечной и системной кардиодинамики с наилучшими показателями в группе больных с тяжелой АГ 3 степени.

В сформированных нами группах исходные значения индексов ММЛЖ, КДО, КСО превышали верхние границы нормы. Это свидетельствовало о том, что размеры ЛЖ и геометрия подверглись ремоделированию на фоне АГ. Спустя 6 мес от начала приема КАГТ проведено повторное ЭХОКС-исследование, которое определило достоверное уменьшение такого параметра, как индекс ММЛЖ, при этом индексы КДО и КСО снизились недостоверно.

Наши данные согласуются с итогами известных трайлов, выполненных еще в конце XX столетия, где исследовалась комбинация эналаприл+индапамид.

Исследование PICXEL (Per 2 mg and Ind 0,625 mg combination in Controlled study Versus Enalapril in the regression of echocardiograph LVH), включающее 556 лиц с АГ, в котором сравнивались монотерапия ингибитором АПФ и его комбинация с индапамидом, также показало преимущество комбинации в достижении контролируемого АД, регресса ГЛЖ и снижения ММЛЖ в течение года наблюдения [14].

Основной диагностический критерий АГ – клиническое измерение АД, базовый гемодинамический параметр, определяющий эффективность лечения. При всей простоте и доступности методики существуют причины ограничения его объективности:

- гиперреактивность,
- феномен «белого халата»,
- феномен «гипертонии белого халата наоборот»,

Таблица 3

Динамика показателей ГЛЖ АГ до и спустя 6 мес лечения у изучаемого контингента больных (n=28)

| Показатель  | ММЛЖ, г | Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | P     | Индекс КДО, мл/м <sup>2</sup> | P     | Индекс КСО, мл/м <sup>2</sup> | P     |
|-------------|---------|-------------------------------|-------|-------------------------------|-------|-------------------------------|-------|
| Норма       | 67–224  | 43–115                        |       | 35–75                         |       | 12–30                         |       |
| АГ (исх.)   | 365±9   | 165±7                         | <0,05 | 99±6                          | <0,05 | 56±5                          | <0,05 |
| Через 6 мес | 245±7   | 130±5                         | <0,05 | 85±5                          | >0,05 | 45±3                          | >0,05 |



- нетипичные жизненные условия,
- климатические воздействия и другие.

Все это требует усовершенствования методов измерения АД, в связи с чем более широкое применение находит метод суточного мониторирования АД, относящийся к амбулаторной методике его регистрации. Бесспорным приоритетом СМАД является возможность оценить динамику АД у пациента в привычной жизни (реакции на интенсивные и слабые физические и эмоциональные нагрузки, параметры АД в ночное время, транзиторные подъемы АД, гемодинамический ответ на антигипертензивную терапию). Особенно целесообразно применение СМАД в период установления диагноза и контроля эффективности терапии [15].

Британские эксперты провели фармакоэкономический анализ применения СМАД в практической работе и доказали его востребованность, особенно на этапе ранней диагностики и стартовой терапии, позволяющей создать долгосрочный алгоритм лечения [1].

СМАД в исследуемых группах было выполнено перед стартом антигипертензивной терапии и через 6 мес от ее начала. При этом анализировались все стандартные параметры.

В первую очередь акцент был сделан на контроле средних величин и их нормализации. Индекс времени, отражающий процент повышенного давления за сутки, нормализовался соответственно средним цифрам АД.

В исследуемых группах анализировались изменения суточного ритма АД и скорость повышения АД в утренние часы. Повышенная исходная скорость утреннего подъема отражала повышенный риск развития ССС в утренние часы.

Типы суточного ритма распределились следующим образом: в группе умеренной АГ суточный профиль соответствовал нон-дипперу, в группе тяжелой АГ присутствовали как нон-дипперы, так и найт-пикеры. Патологический суточный профиль свидетельствовал об изменении нейрорегуляторных процессов организма и прогрессировании дезадаптационных механизмов.

Группа умеренной АГ 2 ст. на фоне приема Энзикс дуо продемонстрировала снижение средних показателей АД за сутки, дневных и ночных до средних нормальных значений. При этом больше всего среднее суточное САД снизилось на 17,1%, дневное ДАД – на 20%, ночное ДАД – на 23,9%.

Наибольшую динамику регистрировали по показателям индекса времени. ИВ САД снизился на 93,8%, а ИВ ДАД уменьшился на 100%. При этом динамика показателя суточного профиля АД была положительной, но недостаточной. Скорость утреннего подъема АД снизилась достоверно на 72% (САД) и на 66% (ДАД).

Во второй группе обследуемых регистрировали стабильную АГ с высокими средними значениями АД. Спустя 6 мес на фоне терапии Энзикс дуо форте среднесуточное САД сни-

Таблица 4

**Показатели СМАД в первой группе больных (умеренная форма) до и после лечения (n=14)**

| Показатели СМАД                      | Исх. (АГ) | Через 6 мес | P     |
|--------------------------------------|-----------|-------------|-------|
| Среднесуточное САД, мм рт.ст.        | 158±5     | 131±3       | <0,05 |
| Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.        | 96±4      | 82±3        | <0,05 |
| Среднедневное САД, мм рт.ст.         | 154±5     | 129±3       | <0,05 |
| Среднедневное ДАД, мм рт.ст.         | 97±3      | 78±2        | <0,05 |
| Средноночное САД, мм рт.ст.          | 138±4     | 117±3       | <0,05 |
| Средноночное ДАД, мм рт.ст.          | 88±7      | 67±6        | <0,05 |
| ИВ САД, %                            | 97±5      | 6±1         | <0,05 |
| ИВ ДАД, %                            | 98±2      | 0±3         | <0,05 |
| СИ (САД), %                          | 8±2       | 11±1        | >0,05 |
| СИ (ДАД), %                          | 5±2       | 13±2        | >0,05 |
| Скорость утреннего подъема САД, мм/ч | 18±4      | 5±2         | <0,05 |
| Скорость утреннего подъема ДАД, мм/ч | 12±3      | 4±2         | <0,05 |

Таблица 5

**Показатели СМАД во второй группе больных (тяжелая форма) до и после лечения (n=14)**

| Показатели СМАД                      | Исх. (АГ) | Через 6 мес | P     |
|--------------------------------------|-----------|-------------|-------|
| Среднесуточное САД, мм рт.ст.        | 175±5     | 132±3       | <0,05 |
| Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.        | 100±3     | 80±4        | <0,05 |
| Среднедневное САД, мм рт.ст.         | 150±2     | 129±4       | <0,05 |
| Среднедневное ДАД, мм рт.ст.         | 98±3      | 73±4        | <0,05 |
| Средноночное САД, мм рт.ст.          | 163±7     | 117±4       | <0,05 |
| Средноночное ДАД, мм рт.ст.          | 103±5     | 67±6        | <0,05 |
| ИВ САД, %                            | 100–4     | 16±4        | <0,05 |
| ИВ ДАД, %                            | 100–3     | 11±3        | <0,05 |
| СИ (САД), %                          | 3±4       | 10±4        | >0,05 |
| СИ (ДАД), %                          | 2±4       | 6±2         | >0,05 |
| Скорость утреннего подъема САД, мм/ч | 23±4      | 6±2         | <0,05 |
| Скорость утреннего подъема ДАД, мм/ч | 22±5      | 4±2         | <0,05 |

Данные анкетирования (опросник SF-36) – динамика показателей качества жизни по самооценке больных (n=28)

| Показатели качества жизни  | До лечения | После лечения |
|--|------------|---------------|
| Интенсивность боли   | 69         | 85            |
| Физическое функционирование                                      | 47         | 75            |
| Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием    | 43         | 97            |
| Социальное функционирование                                      | 59         | 81            |
| Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием | 37         | 72            |
| Психическое здоровье   | 58         | 82            |
| Общее состояние здоровья   | 42         | 75            |
| Жизненная активность   | 47         | 78            |

зилось на 24,6%, среднесуточное ДАД – на 20%, среднедневное ДАД – на 25,5%, средненочное САД – на 28,2%, средненочное ДАД – на 35%. Индекс времени САД и ДАД уменьшился достоверно на 84% и 89% соответственно.

Была зарегистрирована положительная тенденция по суточному профилю АД. При этом через 6 мес терапии не регистрировались пациенты с профилем найт-пикер (исходно в группе было 4 найт-пикера).

Наиболее динамичными оказались средние показатели за сутки, дневные и ночные, индекс времени, скорость и величина утреннего подъема АД.

На фоне терапии Энзиск дуо, Энзиск дуо форте скорость утреннего подъема САД и ДАД достоверно нормализовалась во всех группах, что важно для профилактики сердечно-сосудистых событий в ранние утренние часы. Анализ динамики средних величин остается «золотым стандартом» контроля эффективности антигипертензивной терапии и именно нормализации этих значений следует добиваться в процессе ведения пациентов данной нозологии.

Приверженность рассматривается как важнейший вопрос современной медицинской практики, разработаны концептуальные подходы к обеспечению комплаентности в терапии АГ, так как решение этой задачи имеет огромный клинический потенциал в достижении успеха лечебных программ. Высокий уровень приверженности к медикаментозной терапии способствует эффективному влиянию на факторы ССР. Достижение приверженности пациентов на уровне 75–85% рассматривается как хороший результат ее реализации и свидетельствует в пользу востребованности предлагаемых медикаментозных технологий, а низкая приверженность рассматривается как самостоятельный фактор риска.

Учитывая амбулаторное ведение больных с частым посещением врачей, на каждом приеме регулярно проводили профилактическое консультирование о необходимости строгого выполнения всех назначений и рекомендаций по здоровому образу жизни. Также был осуществлен контроль медицинской сестрой по мобильной связи, что повышало приверженность больных к терапии.

По нашей оценке, уровень приверженности на «старте» составлял 43,4%. Спустя 6 мес он повысился до 84% благодаря эффективному лечению со стабильными результатами.

Лабораторное тестирование показателей липидного обмена, функции печени и почек осуществлено до начала лечения и после проведенной терапии.

При этом достоверных статистически значимых изменений не регистрировалось, что свидетельствует о метаболическом нейтралитете примененных препаратов.

Улучшение качества жизни – основная цель любого медицинского проекта. Для интегральной оценки здоровья обследуемых нами пациентов было проведено анкетирование больных до начала лечения и по окончании исследуемого

периода (6 мес). Был использован опросник MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), который содержит общие и часть болезнь-специфических признаков состояния больного (влияние заболевания в аспекте физического, психологического, социального функционирования больного) [16, 17].

Показатели рассматриваются в бальной системе по возрастающей от 0 до 100 (критерий полного здоровья), где более высокие значения шкалы соответствуют более высокому качеству жизни.

Такой подход к оценке качества жизни с учетом вида патологии (в данном случае сердечно-сосудистая) позволяет выработать единую позицию со стороны врача и пациента в целесообразности и эффективности используемых лечебно-диагностических технологий, чтобы в дальнейшем применять их и для других целей, используя полученные данные как важный параметр состояния здоровья при медико-социальной экспертизе, степени инвалидизации, разработки алгоритмов реабилитации.

Представленные данные свидетельствуют об убедительной позитивной динамике изучаемых критериев, подтверждающих положительное влияние применяемой терапии не только на сердечно-сосудистый, но и жизненный континуум.

## ВЫВОДЫ

Рационализация в выборе антигипертензивной терапии с приоритетом фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов отражена в новых Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (АГ) (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension). Указывается, что такой подход способствует достижению целевого АД, что является основной задачей лечения [18, 19, 20]. Незначительное снижение АД, то есть снижение АД *per se*, благоприятно влияет на прогноз и качество жизни. Согласно новым рекомендациям, целевым является уровень АД <140/90 мм рт.ст. в общей популяции и <140/80 мм рт.ст. у больных ГБ с ИБС, что было достигнуто в нашем исследовании.

Важнейшим аспектом лечебной тактики у пациентов с АГ является решение о назначении определенного варианта медикаментозной терапии, которое соотносится с тяжестью АГ, наличием факторов риска и признаков поражений органов-мишеней, а также степенью их выраженности, наличием коморбидной патологии [21, 22].

Обследуемый нами контингент больных, следует отметить, что это были лица с высоким уровнем распространенности факторов сердечно-сосудистого риска, конкурирующей коморбидностью, что формировало негативный прогноз дальнейшего течения заболевания.

Данные проведенного исследования подтвердили целесообразность выбора примененной КАГТ – Энзиск дуо форте, так как для изучаемой комбинации преиму-

ществеными показателями являются АГ в сочетании с ИБС, СД, что регистрировалось у обследуемых пациентов.

Проведенные клинические и функциональные тесты доказали эффективность назначаемой терапии во всех группах при дифференцированном выборе медикаментозного лечения на основе его терапевтического потенциала.

Установлено:

1. Изучаемый контингент относился к категории высоко-рисковых больных с наличием серьезных факторов риска, коморбидной патологии с поражением органов-мишеней.

2. Различия в степенях АД требовали дифференцированного подхода к антигипертензивной терапии.

3. Данные, верифицирующие адекватность терапии в проведенном исследовании, показали ее эффективность у всех изучаемых категорий больных (100% больных достигли контролируемых значений АД).

4. Клиническая динамика состояния больных под воздействием комбинаций Энзиск дуо, Энзиск дуо форте свидетельствовала об улучшении субъективного статуса пациентов.

5. Данные эхокардиоскопического исследования сердца показали положительную динамику значений ГЛЖ с достоверным регрессом индекса ММЛЖ.

### Невирішені питання лікування артеріальної гіпертензії та що зробити

**С.О. Андрієвська, В.К. Кротенко**

Поява численних комбінацій антигіпертензивних препаратів в останні роки створює лікарю проблему вибору, зважаючи на відсутність класифікаційних рішень у цьому напрямку гіпертензіології.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності антигіпертензивної комбінації еналаприлу та індапаміду (препарати Энзиск дуо і Энзиск дуо форте, виробник «Хемофарм АД», Сербія) у хворих високого кардіо-васкулярного ризику з гіпертонічною хворобою (ГХ) II або III стадії, 3 ступеня, що мають коморбідні ІХС або цукровий діабет.

**Матеріали та методи.** Обстежено 28 пацієнтів, рандомізованих на дві групи залежно від тяжкості захворювання. Для верифікації перебігу захворювання здійснено комплекс обстежень – вивчені динаміка клінічного статусу, дані ехокардіокопії, добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), анкетування із застосуванням класичного опитувальника mos 36-Hem Short-Form Health Survey (SF-36) для самооцінки якості життя.

**Результати.** Інтегральне оцінювання ефективності застосованого алгоритму лікування дозволило встановити позитивну динаміку клінічного стану хворих, досягнення цільових рівнів артеріального тиску у всіх обстежених (після корекції доз препарату), статистично достовірного зниження індексу ММЛЖ і середьочасових показників ДМАТ.

**Заключення.** Результати дослідження продемонстрували, що препарат комбінованої терапії Энзиск дуо і його високодозова форма Энзиск дуо форте дозволяє успішно лікувати пацієнтів з будь-яким ступенем артеріальної гіпертензії, включаючи хворих із злякисними формами, ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, високий кардіо-васкулярний ризик, комплексне лікування, Энзиск дуо, Энзиск дуо форте.

6. Регистровано позитивні зміни в параметрах СМАД в течение 6 мес терапії. Наблюдалось не тільки зниження середнесуточних, середньодневних, середньонічних показателів АД, но і відсутність пацієнтів з профілем найт-пикери (с 4 до 0).

7. Об'єктивізація примененої медикаментозної технології позитивно оцінена пацієнтами, о чьому свідчать дані анкетування з використанням опросника SF-36.

8. Ефективність комбінації проявилась в повній мірі у больових з тяжелою формою АГ (стадія 3, степєнь 3, злокачєстєвєний варіант течєнія), чьому дозволяє віднести комплекс Энзиск дуо форте к резерву препаратів для лічення злокачєстєвєної АГ.

Все вищєсказанное свідєчує про наявність в арсеналє практикуючого вєрачє високоєфективного препаратє – фікєсированная/нефікєсированная комбінація єналаприла з індапамідом в двох варіантах доз (Энзиск дуо, Энзиск дуо форте), позволяющая ефективно лічить пацієнтів с любой степєню АГ, успешная при коморбидних состояниях – ИБС, СД, достойная широкого применения в реальной клинической практике.

### Unresolved problems in the treatment of arterial hypertension and what to do

**S.A. Andrievskaya, V.K. Krotenko**

The emergence of numerous combinations of antihypertensive drugs in recent years creates a problem of choice for the doctor due to the lack of classification decisions in this area of hypertension.

**The objective:** effectiveness study of the antihypertensive combination of enalapril and indapamide (Enzix duo and Enzix duo forte, manufacturer of Hemofarm AD, Serbia) was studied in patients with high cardiovascular risk of grade II with concomitant coronary heart disease or diabetes.

**Material and methods.** Surveyed 28 patients randomized into 2 groups depending on the severity of the disease. To check the progress of the disease, a complex of surveys was conducted – the dynamics of clinical status, echocardiography, BP monitoring and questionnaires were studied using the 36-Hem Short-Form Health Survey (SF-36) classic questionnaire for self-assessment of quality of life.

**Results.** The integrated assessment of the effectiveness of the applied treatment algorithm allowed us to establish a positive dynamics of the clinical condition of the patients, the achievement of the target blood pressure level in all studied patients (after adjusting the drug dose), a statistically significant decrease in the LVMH index and average BP monitoring values.

**Conclusions.** The results of the study have shown that the drug combination therapy Enzix duo forte can successfully treat patients with any degree of hypertension, including patients with malignant forms, coronary heart disease, diabetes.

**Key words:** arterial hypertension, coronary heart disease, high cardiovascular risk, complex treatment, Enzix duo, Enzix duo forte.

### Сведения об авторах

**Андрієвська Светлана Алексеевна** – Кафедра внутрєнньої медицини № 3 КУ «Одєський областної кардіологічєський диспансер», 65000, ул. Академіка Заболотного, 32; тел.: (048) 758-52-62

**Кротєнко Валєнтина Константиновна** – Кафедра внутрєнньої медицини № 3 КУ «Одєський областної кардіологічєський диспансер», 65000, ул. Академіка Заболотного, 32; тел.: (048) 758-52-62

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence. August 2011. <http://guidance.nice.org.uk/CG127>

2. Julius, Kjeldsen S.E., Weber M. et al.

Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. Lancet 2004;363:1198-1204.

3. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. et al.

Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. New Engl J Med 2000;342:905-912.

4. Barbagallo M., Barbagallo S.G.

Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Aging Clin Exp Res 2000;12(5): 375-379.

5. Jamerson K.A. on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding

- cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension//American College of Cardiology Scientific Sessions. March 31, 2008;Chicago, IL.
6. 2013ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34(28):2159-2219.
7. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Eighth Joint National Committee (JNC). JAMA 2014;311 (5).
8. Эналаприл в кардиологии и терапии: стандарт эффективности и безопасности среди ингибиторов АПФ // Газета «Новости медицины и фармации» 13-14 (376-377) 2011.
9. LeBel M., Grose J.H., Belleau L.J. et al. Antihypertensive effect of indapamide with special emphasis on renal prostaglandin production // Curr. Med. Res. Opin. 1983; 8(Suppl. 3): 816.
10. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387:957-967.
11. Costa C., Gonzalez-Alujas T., Valente F. et al. Left atrial strain: a new predictor of thrombotic risk and successful electrical cardio-version. Echo Res Pract 2016;3(2):45-52.
12. Zhang Y., Moran A.E. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension Among Young Adults in the United States, 1999 to 2014. Hypertension 2017; 70 (4):736-742.
13. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281-1357.
14. Gosse P., Dubourg O., Gueret P., et al. Efficacy of very low dose perindopril 2 mg/indapamide 0.625 mg combination on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the P.I.C.X.E.L. study rationale and design. J Hum Hypertens. 2002 Sep;16(9):653-9.
15. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.
16. Drapkina O.V. Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease. Difficult Patient 2014;7:12-16.
17. Albert S.M., Castillo-Castenda C.D., Sano M., Jacobs D.M., Marder K., Bell K., Bylsma F., Lafleche G., Brandt J., Albert M., Stern Y. Quality of life in patients with Alzheimer's disease as reported by patient proxies. J Am Geriatr Soc 1996; 44:1342-1347.
18. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2017 Nov 7. (Epub ahead of print).
19. Chen Y.W., Lin P.Y., Tu K.Y. et al. Significantly lower nerve growth factor levels in patients with major depressive disorder than in healthy subjects: a meta-analysis and systematic review Neuropsychiatr Dis Treat 2015;11:925-933. doi:10.2147/NDT.S81432.
20. Schlaich M., Straznicki N., Lambert E., Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3 (2):148-157. doi:10.1016/S2213-8587(14)70033-6.
21. Gentile C., Dragomir A., Solomon C. et al. Sex differences in the prediction of metabolic burden from physiological responses to stress. Ann Behav Med 2015;49(1):112-127. doi: 10.1007/s12160-014-9639-2.
22. Arkhipenko Yu.V., Sazontova T.G., Tkatchouk E.N., Meerson F.Z. Adaptation to continuous and intermittent hypoxia: role of the active oxygen-dependent system. «Adaptation Biology and Medicine (Vol.1 Sub-cellular Basis)» (Eds. B.K. Sharma et al.) New Delhi, Narosa Publishing House 1997;251-259.

Статья поступила в редакцию 21.11.2018