

**Ж.Т. ЕНСЕЕВА, М.О. БАРМЕНБАЕВА, Л. ӨТЕГЕНОВА, А. БИДАШ, А.КОСАЧЕВА,
Д. РАЗАХОВА, Н. ШЫНЫБАЕВА, Ж.ҚУАТОВА, А. АБСАДЫҚ, А.БАЙДҰЛЛА, Г.ҚАРАБАЛАЕВА,
М.ҚАРАБУЗАУОВА, М. ҚЫДЫРСИХОВА, Р. ЗИНАТОВА**

*КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова,
кафедра интернатуры и резидентуры ОВП*

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Несмотря на усилие врачей, направленные на улучшение контроля уровня артериального давления (АД), процент пациентом, которым удается достичь целевых уровней АД, остается достаточно низким. В соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии/Европейского общества кардиологов (ESH/ESC; 2013) в этой категории больных антигипертензивную терапию следует начинать с использования сразу двух препаратов. Удобство приема – одна таблетка вместо двух – позволяет улучшить приверженность пациентов к медикаментозной терапии. Контролируемая артериальная гипертензия (АГ) позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов и значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, приверженность к лечению.

Несмотря на усилие врачей, направленные на улучшение контроля уровня артериального давления (АД), процент пациентом, которым удается достичь целевых уровней АД, остается достаточно низким. Контролируемая артериальная гипертензия (АГ) позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов и значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Более быстрое достижение целевых уровней АД, уменьшение кратности визитов к врачу, повышение приверженности лечению и снижение риска поражения органов мишеней обуславливают обоснованность назначения препаратов в фиксированных комбинированных дозировках.

В последнее время в подавляющем большинстве случаев предпочтение отдается назначению комбинации антигипертензивных препаратов (АГП). Фиксированные комбинации АГП всегда рациональные, поскольку в них включают препараты с разным механизмом действия, оказывающие синергическое антигипертензивное действие, дозы которых определены на основании рандомизированных исследований.

Одним из таких препаратов, предъявляемым к фиксированным АГП, является ЭНЕАС (Takeda Osteuropa Holding GmbH (Австрия)), в состав которого входят и-АПФ в виде 10 мг эналаприла и блокатор кальциевых каналов в виде нитрендипина 20 мг.

Усиление снижающего АД действия при использовании комбинации антагонистов кальция и и-АПФ сопровождается также уменьшением частоты возникновения нежелательных реакций, в частности отеков голеней, характерных для дигидропиридиновых антагонистов кальция. Имеются данные о том, что кашель, ассоциированный с приемом и-АПФ у ряда пациентов также ослабляется антагонистами кальция, включая амлодипин.

Комбинированная терапия имеет много преимуществ: усиление АГ эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД, уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых антигипертензивных препаратов, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопroteкции и уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений.

Антагонист кальция НИТРЕНДИПИН был изучен во многих клинических проектах. Препарат эффективно контролирует АД и относится к числу наиболее изученных антагонистов кальция в различных клинических ситуациях. Наряду с оценкой снижающих АД эффектов активно изучались сосудопroteктивные и антиатеросклеротические свойства этого антагониста кальция.

Антигипертензивный препарат ЭНЕАС – два активных компонента оказывают взаимодополняющее гипотензивное действие. Эналаприл после всасывания гидролизует до эналаприлата, который является и-АПФ. АПФ-это дипептидилпептидаза, которая катализирует превращение АТ I в сосудосуживающее вещество-АТII. Торможение активности АПФ приводит к снижению концентрации АТ II в плазме крови, что сопровождается повышением активности ренина плазмы крови (вследствие ослабления контроля секреции ренина по механизму отрицательной обратной связи) и угнетением секреции альдостерона. Эналаприл снижает АД, главным образом, за счет торможения активности РААС, которая играет основную роль в регуляции давления крови. Длительное применение эналаприла у больных может приводить к улучшению функции почек в виде увеличения скорости клубочковой фильтрации.

Нитрендипин-это блокатор кальциевых каналов группы дигидропиридина 1-4, который действует как гипотензивное действие. Механизм действия нитрендипина заключается в блокаде входа ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов. Это действие имеет следующие фармакологические последствия: предотвращение избыточного входа кальция в клетки, ослабление кальцийзависимого сокращения мышц сосудов, снижение патологически повышенного АД и слабое натрийуретическое действие, особенно в начале лечения.

В исследованиях применение препарата Энеас у больных АГ, нечувствительных к монотерапии эналаприлом 10 мг или нитрендипином 20 мг, эффективнее снижало и диастолическое и систолическое АД, и обеспечивало более высокую частоту эффекта.

Цель исследования: изучение антигипертензивной эффективности и безопасности применения препаратов с фиксированной комбинацией и-АПФ и блокаторов кальциевых каналов у пациентов АГ в амбулаторных условиях.

Материалы и методы исследования: Обследовано 12 больных с АГ 2 и 3-й степени (8 женщин и 4 мужчин), средний возраст – 55 лет.

Из исследования исключались пациенты с симптоматической АГ, нарушением функции печени и почек (с хронической почечной недостаточностью); системными заболеваниями соединительной ткани; гемодинамически значимое заболевание клапанов сердца, включая аортальный стеноз или клинически значимую желудочковую или

наджелудочковую аритмию; ЧСС более 100 уд/мин.; тяжелыми сопутствующими заболеваниями, требующими назначения медикаментозной терапии.

При первом визите у больных собирали полный анамнез, проводили общее клиническое обследование, измерение АД методом Короткова. Пациенты принимавшие ранее АГП перед включением в исследование отменяли на время 10-12 дней, затем им назначали ЭНЕАС в суточной дозе 10/20 мг. Через 6-8 недель оценивали эффективность проводимой терапии. Препарат назначали однократно в утренние часы.

Исходно и через 8 недель терапии всем пациентам проводили СМАД, ЭхоКГ, выполняли биохимический анализ крови. Измерение артериального давления по методу Н.С.Короткова проводили по стандартной методике на обеих руках с интервалом 5 минут в положении сидя после 15 минут отдыха.

Всего в исследование приняли участие 12 пациентов (8 женщин (66,6%) и 4 мужчин (33,4%)), не достигшие целевого АД на фоне предшествующей терапии. Критерием целевого уровня считали АД <140/90 мм.рт.ст.

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика пациентов:

Показатели	N= 12
Женщины (n,%)	8 (66,6%)
Средний возраст (годы)	54,3± 8,4
Средняя длительность АГ (годы)	11,9 ± 5,03
Степень АГ (n,%)	
II степени	7 (58,4%)
III степени	5 (41,6%)
Абдоминальное ожирение (n,%)	7 (58,3%)
Дислипидемия (n,%)	7 (58,3%)
Курение (n,%)	9 (75%)
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (n,%)	6 (50%)

Перед включением в исследование все больные находились на двухкомпонентной терапии.

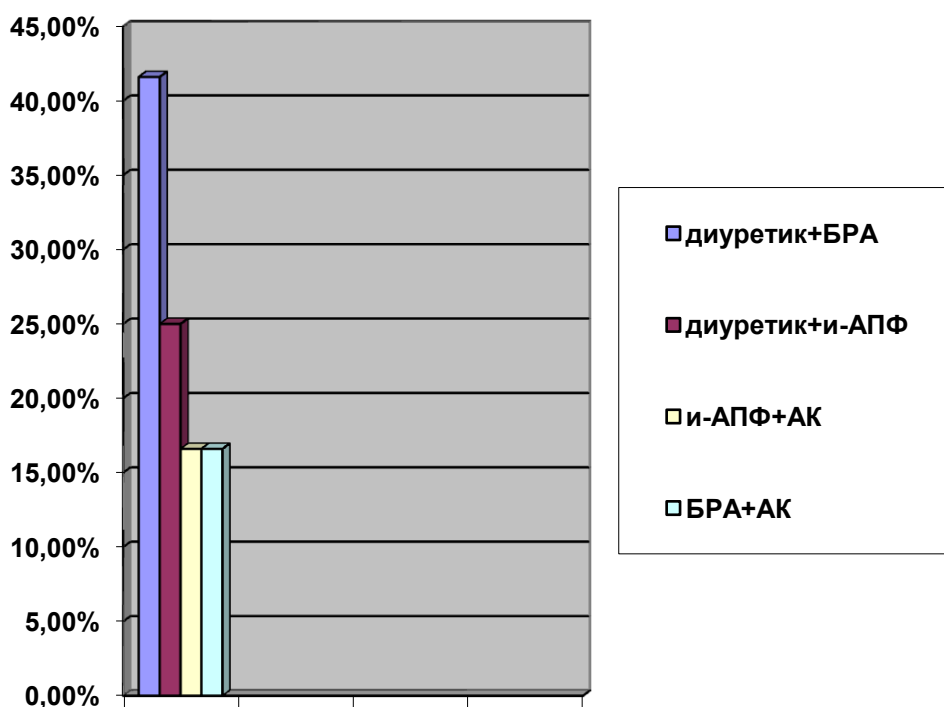


Рисунок 1 - Предшествующая терапия

СМАД осуществили на аппарате Card (X) Plore Meditech (производство Венгрия) в амбулаторных условиях: пациенты соблюдали привычный для них образ жизни с исключением чрезмерных физических нагрузок, способных отрицательно влиять на результаты мониторингования. Качество ночного сна анализировали по степени ночного снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС): сон считался полноценным в случае снижения

ЧСС ночью на 8-10% по отношению к среднему уровню. Показатели СМАД регистрировали в дневное время (с периодом бодрствования с 7 до 23 часов) каждые 15 минут, в ночное время (с периодом сна с 23 до 7 ч) каждые 30 минут. Учитывались данные, включающие в себя не менее 80% эффективных измерений. СМАД проводилось

пациентам до лечения и через 8 недель терапии. За ориентировочно нормальные значения АД днем принимался уровень <135/85 мм.рт.ст., ночью – 120/70 мм.рт.ст. со степенью снижения АД в ночные часы 10-20%.

Результаты и обсуждение

Все 12 пациентов, включенных в исследование, завершили лечение. В течение периода наблюдения по данным СМАД отмечалось эффективное снижение АД на фоне терапии Энеасом (таблица 3).

За период лечения больных АГ Энеасом достигнуто значимое снижение среднесуточных значений САД и ДАД, variability и величины утреннего подъема САД и ДАД.

Анализируя результаты проведенного, можно заключить, что комбинированный АГП Энеас обеспечивает стабильный и длительный контроль АД. Применение данной фиксированной комбинации эналаприла и нитрендипина значительно улучшило показатели АД в течение суток.

Немаловажно, что наряду с высокой антигипертензивной эффективностью Энеас наглядно показал хорошую и очень хорошую переносимость и метаболическую нейтральность, что позволяет рекомендовать данный препарат для лечения пациентов АГ 2 и 3-й степени с высоким и очень высоким риском.

Таблица 3 - Показатели профиля СМАД

Показатели	Больные АГ (n=12)	
	Исходно	После лечения
САД ср. – сутки, мм.рт.ст.	169,7	135,3
ДАД ср. – сутки, мм.рт.ст.	101,8	85,7
САД ср. – день, мм.рт.ст.	147,3	125,6
ДАД ср. – день, мм.рт.ст.	90,7	82,0
САД ср. – ночь, мм.рт.ст.	125,8	112,5
ДАД ср. – ночь, мм.рт.ст.	78,6	68,8
«Dipper» (n,%)	1 (8,3%)	10 (83,4%)
«Non-dipper» (n,%)	7 (58,3%)	2 (16,6%)
«Night-peaker» (n,%)	3 (25%)	0
«Over dipper» (n,%)	1 (8,3%)	0

Выводы.

Таким образом, монотерапия Энеасом у больных АГ 2-3-й степени высокого и очень высокого риска показала стабильный и равномерный антигипертензивный эффект в течение 24 ч. Применение комбинированной терапии фиксированными дозами эналаприла и нитрендипина позволяет добиться достоверно большего снижения АД ночью и эффективен для достижения и поддержания целевого уровня АД, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и обеспечивает хорошую комплаентность.

Терапия фиксированной комбинацией эналаприла 10 мг и нитрендипина 20 мг сопровождалась хорошей переносимостью, низкой частотой развития побочных эффектов и нежелательных явлений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25. - № 6. — P. 1105-1187.
- 2 Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens. — 2009. — Vol. 27. - № 11. — P. 2121-2158.
- 3 Jamerson K.A., Weber M.A., Bakris G.L. et al. on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359. - № 23. — P. 2417-2428.
- 4 Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей-участников программы ПРОРЫВ. Неконтролируемая АГ — новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения // Кардиология. — 2012. — № 2. — С. 29-35.
- 5 Karpov Yu.A., Deev A.D. on behalf of the participants of the program PRORYV. Uncontrolled hypertension: new opportunities for increasing effectiveness of the treatment // Cardiology [Kar-diologiii]. — 2012. — № 2. — P. 29-35.
- 6 Girish M.P., Bahl V., Jadhav U., Thacker H., Kumar S. Blood pressure control of fixed dose, perindopril/amlodipine combination treatment in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy or on two drug combination therapy // J. Hypertens. — 2010. — Vol. 28. — P. 98-106.
- 7 Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE randomised trial // Lancet. — 2004. — Vol. 363. - № 94. — P. 2021-2031.

**Ж.Т. ЕНСЕЕВА, М.О. БАРМЕНБАЕВА, Л. ӨТЕГЕНОВА, А. БИДАШ, А.КОСАЧЕВА,
Д. РАЗАХОВА, Н. ШЫНЫБАЕВА, Ж.ҚУАТОВА, А. АБСАДЫҚ, А.БАЙДҰЛЛА, Г.ҚАРАБАЛАЕВА,
М.ҚАРАБҰЗАУОВА, М. ҚЫДЫРСИХОВА, Р. ЗИНАТОВА**

*С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ,
ЖТД интернатуры и резидентуры кафедрасы*

ЕМГЕ КӨНБЕЙТІН АРТЕРИАЛДЫҚ ГИПЕРТОНИЯНЫҢ ҚОСАРЛАНҒАН ТЕРАПИЯСЫ

Түйін: Дәрігерлердің пациенттерде артериальдық қан қысымының деңгейін бағалауын жақсартуына күш салуына қарамастан, АҚҚ қалыпқа келтіретін пациенттер пайызы аз болып табылады. Еуропа гипертензия Қоғамы/Еуропа кардиологтар Қоғамының (ESH/ESC; 2013) ұсыныстарына сәйкес осы категориялы науқастарда антигипертензивті терапияны бірден екі препараттан бастау қажеттігін айтады. Қабылдау ыңғайлы – екі таблеткі орнына біреу – пациенттердің медикаментозды емге көнуін жақсартады. Бақыланған артериальдық гипертензия пациенттердің өмір сүру жасын ұзартады және жүрек-қан-тамыр асқынуларының қауіп қатерін айқын азайтады.

Түйінді сөздер: артериальдық гипертензия, қосарланған терапия, емге көну.

**Z.T. ENSEEVA, M.O. BARMENBAEVA, L. UTEGENOVA, A. BIDASH, A.KOSACHEVA, D. RAZANOVA,
N. SHYNYBAEVA, J. KUATOVA, A. ABSADYK, A. BAYDULLA, G. QARABALAEVA, M. QARABUZAUOVA,
M. QYDYRSINOVA, R. ZINATOVA**

Asfendiyarov KazNMU, Department of internship and residency of general practice

COMBINATION THERAPY WITH UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION

Resume: Despite the doctors' efforts to improve the control of blood pressure (BP), the percentage of patients who are unable to achieve target levels of blood pressure remains low. Controlled hypertension (AH) can increase the life expectancy of patients and significantly reduce the risk of cardiovascular complications. A more rapid achievement of target levels of blood pressure, reduction of the multiplicity of visits to the doctor, increase adherence and reduce the risk of target organs are responsible for the validity of the appointment drugs in fixed combination dosages.

Keywords: arterial hypertension, combination therapy, adherence to treatment.