

УДК: 616.12-008.331./-07-08+615.03

## Новые горизонты фиксированной антигипертензивной терапии

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна

## New horizons fixed antihypertensive therapy

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Y.A. Lutai, E.Y. Turna

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, рациональная фармакотерапия, эналаприл, нитрендипин

**С**ердечно-сосудистые заболевания остаются одной из острейших медико-социальных проблем, наносящих огромный экономический ущерб обществу, что связано с ростом их количества и «омоложением», а также увеличением распространенности основных факторов риска — курения, дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), ожирения и др.[1].

По современным данным распространенность АГ составляет 30-45% среди взрослого населения по данным зарубежных исследований и около 40% по данным российских исследований. В российской популяции этот показатель среди мужчин несколько выше, в некоторых регионах она достигает 47%, тогда как среди женщин распространенность АГ — около 40% [1,3].

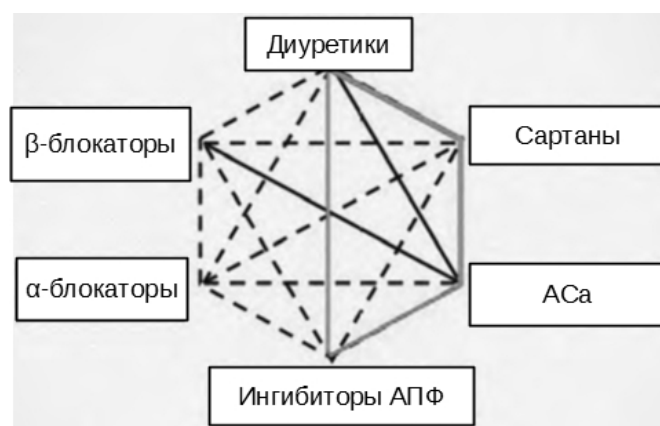
Данные метаанализа рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что снижение систолического артериального давления (САД) на 12-13 мм.рт.ст. приводит к достоверному уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений на 21-37%. [8]. Потому одной из задач при лечении АГ является снижение артериального давления (АД) до целевых уровней.

Международные и национальные рекомендации 2013 г едины во мнении относительно целевого уровня АД: САД менее 140 мм рт. ст. для всех кате-

горий больных независимо от уровня сердечно-сосудистого риска. Целевой уровень диастолического артериального давления (ДАД) составляет 90 мм рт. ст. и менее, за исключением пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которым рекомендуется снижать ДАД до 80-85 мм рт. ст. [1, 3, 9].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что монотерапия эффективна только у части пациентов с АГ. Так, в исследовании HOT, считающемся сегодня классическим, на момент включения 59% пациентов получали монотерапию, тогда как через 3,2 года один препарат принимали лишь 32% пациентов. При этом отмечалась четкая зависимость между величиной целевого ДАД и частотой комбинированной терапии. Для достижения ДАД < 90 мм рт. ст. комбинированная терапия потребовалась в 63% случаев, ДАД < 85 мм рт. ст. — в 68% случаев, а для ДАД < 80 мм рт. ст. — в 74% [7]. И в других рандомизированных клинических исследованиях частота назначения двух и более антигипертензивных препаратов также оказалась велика: в исследовании SHEP — 45%, STOP-Hypertension — 66%, INVEST — 84%, LIFE — 92%, COOPE — 93% [4, 9].

*<sup>1</sup>295006, Россия, Республика Крым,  
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,  
e-mail office@csmu.strace.net*



**Рис. 1. Приоритеты для использования комбинации различных классов антигипертензивных препаратов**

В рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению АГ 2013г оговорены следующие рациональные комбинации антигипертензивных препаратов [1,3] (рис 1).

Клиническая практика и результаты международных исследований дают веские аргументы в пользу комбинации антагонистов кальция и ингибиторов АПФ. Наиболее важными в этом плане стали данные таких исследований, как ASCOT, EUROPA, ACTION и ACCOMPLISH [3, 11, 13].

В Республике Крым накоплен клинический опыт использования фиксированной комбинации эналаприла (10 мг) и дигидропиридинового антагониста кальция нитрендипина (20 мг), который был зарегистрирован на Украине под торговым названием «Энеас». В 2014 году данная фиксированная комбинация зарегистрирована в Российской Федерации под названием «Энанорм». В многоцентровом, плацебо-контролируемом исследовании Syst-Eur была продемонстрирована эффективность комбинации эналаприла и нитрендипина, позволившая снизить САД на 23 мм рт. ст. и ДАД на 7 мм рт. ст. В данном исследовании, в качестве первичной конечной точки, изучалась частота фатального и нефатального мозгового инсульта. Было доказано, что в группе больных, получавших комбинацию эналаприла и нитрендипина по сравнению с плацебо риск фатального и нефатального инсульта на 42% ниже. При отдаленном анализе наблюдалось достоверное снижение (50%,  $p < 0,001$ ) относительного риска развития деменции.

Входящие в данную фиксированную комбинацию препараты, за счет взаимодополняющего влияния на различные звенья регуляции АД и блокирования контррегуляторных механизмов, потенцируют действие друг друга. Связанные с механизмом действия дигидропиридиновых антагонистов кальция (АК) стойкое снижение тонуса крупных артерий и артериол, уменьшение общего периферического сопротивления и системного САД и ДАД приводит к стимуляции ренин-ангиотензиновой и симпатoadrenalовой систем, чему противодействуют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). У пациентов с низкой активностью ренина плазмы ИАПФ обычно недостаточно эффективны,

и добавление дигидропиридинового АК повышает активность ренин-ангиотензиновой системы, что позволяет ИАПФ реализовать весь спектр своего гипотензивного действия.

Сочетанное использование препаратов способствует расширению показаний к применению. Известно, что ИАПФ действуют на афферентные и эфферентные артериолы клубочков почек, дигидропиридиновые АК – преимущественно на афферентные сосуды, что в некоторых случаях может сопровождаться развитием внутривенечковой гипертензии. Комбинированное применение препаратов этих классов приводит к уменьшению клубочкового давления и может быть рекомендовано при микроальбуминурии, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

Следует отметить, что использование комбинации ИАПФ с дигидропиридиновым АК позволяет значительно уменьшить частоту развития побочных эффектов каждого из препаратов. Применение АК позволяет уменьшить частоту сухого кашля, который относится к наиболее частым побочным эффектам лечения ИАПФ и связан с замедлением деградации брадикинина. В виде монотерапии АК, обладая выраженным вазодилатирующим действием и эффективно снижая САД и ДАД, у многих больных вызывают такие неблагоприятные побочные действия, как тахикардия и отеки нижних конечностей. Расширяя посткапиллярные вены и снижая повышенное гидростатическое давление в капиллярах, ИАПФ уменьшают выраженность отека синдрома.

ИАПФ и АК относятся к метаболически нейтральным антигипертензивным средствам, что делает применение комбинации этих препаратов предпочтительным при нарушенных липидном, углеводном и пуриновом обменах [2, 5, 6, 10,12].

Согласно национальным рекомендациям и Европейским рекомендациям по лечению АГ 2013 г. [1, 3], данная комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция признана рациональной. К преимущественным показаниям для её назначения относятся: ишемическая болезнь сердца, гипертрофия левого желудочка, атеросклероз сонных и коронарных артерий, дислипидемия, сахарный диабет, ме-

таблический синдром, пожилой возраст, изолированная систолическая АГ.

## Цель работы

Целью нашего исследования была оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации эналаприл/нитрендипин в лечении больных с артериальной гипертензией.

## Материал и методы

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения 7 городской клинической больницы, города Симферополь. Под нашим наблюдением находилось 49 пациентов с артериальной гипертензией, из них 36 мужчин и 13 женщин. Возраст больных варьировал от 40 до 62 лет, средний возраст составил  $52,5 \pm 4,2$  года.

АГ I степени имели 18 (37%) больных, АГ II степени — 31 (63%) больных. Длительность АГ составила  $6,8 \pm 2,5$  года.

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) ранее перенесли 7 пациентов (14%), из них 2 (4%) — транзиторную ишемическую атаку, 5 пациентов (10%) — ишемический инсульт. Пациенты включались в исследование не ранее чем через 6 месяцев после перенесенного НМК. Среди сопутствующей патологии встречались сахарный диабет 2 типа у 2 (4%) пациентов, сердечная недостаточность II функционального класса у 38 пациентов (77%), III функционального класса — у 3 пациентов (6%).

Обследование включало оценку жалоб, данных анамнеза, выявление факторов сердечно-сосудистого риска (наличие диабета, курение, гиперхолестеринемия, повышенная масса тела, прием алкоголя, отягощенная наследственность, малоподвижный образ жизни).

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате типа АВРМ – 04 «Cardiospy» фирмы Labtech (Венгрия) с использованием стандартной методики оценки. Анализировали следующие параметры СМАД: средние значения САД, ДАД и среднего АД (СрАД) за сутки, в дневное (САДд, ДАДд, СрАДд) и ночное (САДн, ДАДн, СрАДн) время, скорость утреннего подъема (СУП), а также вариабельность (ВАР) САД и ДАД и ВАР пульсового АД (ВАР PsАДд, ВАР PsАДн).

Всем пациентам проводили оценку качества жизни (КЖ) с помощью опросника ВОЗ SF-36, состоящего из 36 вопросов, объединенных в 8 шкал. Опросник заполнялся пациентами самостоятельно. Анализировались следующие шкалы: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (P), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE),

психическое здоровье (MH). По окончании исследования проводили контрольный анализ показателей КЖ на фоне терапии.

В исследование были включены пациенты, не достигающие адекватного контроля АГ с помощью монотерапии или любой комбинации, отличной от эналаприла + нитрендипина.

Фиксированная комбинация эналаприл/нитрендипин 10/20 мг (Энеас, Takeda) использовалась однократно в течение суток на протяжении 3 месяцев. Кроме антигипертензивной терапии все пациенты с АГ получали антиагрегантную и гиполипидемическую терапию по необходимости.

Критериями эффективности были достижение целевых цифр АД  $<140/90$  или  $<140/85$  мм рт.ст для пациентов с сахарным диабетом.

Данные обработаны с помощью статистической программы Statistica 99 (StatSoft, США). Статистическая обработка результатов исследования проводилась по методу Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

При анализе распределения факторов риска низкую физическую активность отмечали 22 пациента (45%), избыточный вес имели 19 человек (39%). Число курящих составило 32 (65,3%). При сборе анамнеза отягощенная наследственность выявлена у 18 пациентов (36,7%). Сахарный диабет в анамнезе отмечали 2 пациента (4%). Нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия более 4,5 ммоль/л) выявлены у 37 обследованных (75,5%).

В клинической картине у больных преобладали жалобы на повышенную утомляемость (25% пациентов), раздражительность (72%), эмоциональную лабильность (91%), нарушения сна (42%), сердцебиение (13%), головную боль (89,3%), головокружение (85,3%), шаткость при ходьбе (33%), шум и звон в ушах (68%), загрудинную боль (23%), одышку (44%).

На фоне терапии отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение головокружения (85,3% — до лечения, 62,8% — на фоне терапии), головной боли (89,3% — до лечения; 76,2% — на фоне терапии), уменьшение шума и звона ушах (до лечения — 68%, на фоне терапии — 42,2%). Частота таких жалоб, как загрудинная боль, сердцебиение, одышка после проводимого лечения достоверно не изменилась.

У 85% пациентов на фоне применения антигипертензивной терапии через 12 недель было достигнуто «целевое» АД. К концу 1й недели АД снизилось до уровня менее чем 140/90 мм рт.ст. у 21 (42%) больных, 4й недели — у 26 (53%) пациентов, к концу 12й недели — у 42 (85%) пациентов. У больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа к концу 3 месяца лечения АД снизилось до уровня менее 140/85 мм.рт.ст. ЧСС не претерпела значительных изменений на протяжении периода лечения. Следует отметить, что фиксированная комбинация препаратов является наиболее эффек-

Показатели СМАД до лечения и на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

Показатели СМАД	До лечения	На фоне лечения
САД	138,21±1,9	120,19±1,27*
САДд	141,14±1,83	126,25±1,37*
САДн	131,1±2,4	115,84±1,87*
ДАД	83,41±2,05	72,15±1,2*
ДАДд	87,43±1,97	77,25±1,37*
ДАДн	77,38±2,48	66,34±1,59*
СрАД	102,05±1,86	88,66±1,18*
СрАДд	104,24±1,79	91,59±1,21*
СрАДн	96,08±2,27	81,44±1,42*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к показателям до лечения.

Табл. 2

Вариабельность АД до лечения и на фоне терапии

	До лечения	На фоне терапии
ВАР САД сутки	16,37±0,71	11,40±0,52***
ВАР САД день	17±1,21	12,32±0,57***
ВАР САД ночь	11,64±0,93	9,92±0,85
ВАР ДАД сутки	14,42±0,83	10,84±0,52***
ВАР ДАД день	14,1±0,97	9,77±0,66***
ВАР ДАД ночь	8,29±0,72	6,81±0,58**
ВАР PsАД сутки	10,82±0,62	8,3±0,49*
ВАР PsАД день	10,81±0,73	8,63±0,56
ВАР PsАД ночь	7,9±0,83	5,53±0,69*

Примечание: \*\*\*  $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,005$  \*  $p < 0,05$

тивной в связи с мультифакториальным действием на разные звенья патогенеза АГ, что приводит к стойкому снижению АД.

При анализе данных СМАД через 3 месяца на фоне терапии нами было выявлено, что использование фиксированной комбинации эналаприл/нитрендипин сопровождалось антигипертензивным эффектом как в дневное, так и в ночное время (Табл. 1).

До лечения среднесуточные САД и ДАД составили (138,21±1,9 мм рт. ст.) и (83,41±2,05 мм рт. ст.), через 12 недель на фоне лечения эти показатели статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) снижались и составили (120,19±1,27 мм рт. ст.) и (72,15±1,2 мм рт. ст.) соответственно. Достоверное снижение АД на фоне комбинированной антигипертензивной терапии также отмечалось в дневное и ночное время. Так, САДд до лечения составил (141,14±1,83 мм рт. ст.) и ДАДд до лечения – (87,43±1,97 мм рт. ст.). На фоне терапии отмечалось достоверное снижение САДд на 15 мм рт. ст. – (126,25±1,37 мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ) и ДАДд на 10 мм рт. ст. – (77,25±1,37 мм рт. ст.,  $p < 0,05$ )

Ночные показатели САД на фоне лечения так же достоверно уменьшились на 16 мм рт. ст. (до лечения – (131,1±2,4 мм рт. ст.), через 12 недель терапии – (115,84±1,87 мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). ДАД н уменьшилось на 10 мм.рт.ст. (до лечения – (77,38±2,48 мм рт. ст.), через 12 недель терапии – (66,34±1,59 мм рт. ст.,

$p < 0,001$ ).

Динамика среднего АД на фоне изучаемой фиксированной антигипертензивной комбинации проявилась также достоверным уменьшением среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей. Так, СрАД за сутки до лечения составило (102,05±1,86 мм рт. ст.), в дневное время – (104,24±1,79 мм рт. ст.), в ночное время – (96,08±2,27 мм рт. ст.), на фоне антигипертензивной терапии составили за сутки (88,66±1,18 мм рт. ст.,  $p < 0,001$ , в дневное время – (91,59±1,21 мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ) и в ночное время – (81,44±1,42 мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ).

На фоне лечения комбинацией эналаприл/нитрендипин гипотонические эпизоды, по данным СМАД, были зафиксированы у 2 (4%) пациентов.

Также была установлена эффективность препарата в снижения скорости утреннего подъема САД и ДАД. СУП САД до лечения составила (26±4,25 мм рт. ст./ч), на фоне терапии – (14,8±3,02 мм рт. ст./ч.,  $p < 0,01$ ); аналогично СУП ДАД снизилась с (22,7±2,48 мм рт. ст./ч) до (10±1,64 мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ).

Анализ параметров циркадного ритма АД позволил выявить достоверное снижением большинства показателей ВАР АД (таблица 2).

Так, ВАР САД за сутки на фоне терапии составила (11,40±0,52 мм рт. ст.), что на 5 единиц ниже

показателя до лечения – (16,37±0,71 мм рт. ст.,  $p<0,001$ ). В дневное время отмечалось также достоверное ( $p<0,001$ ) снижение ВАР САД: до лечения – (17±1,21 мм рт. ст.), на фоне терапии – (12,32±0,57 мм рт. ст.). Прослеживалась тенденция снижения показателя ВАР САД в ночное время, однако разница с показателем до лечения была статистически недостоверна: (11,64±0,93 мм рт. ст.) и (9,92±0,85 мм рт. ст.,  $p=0,067$ ) соответственно.

Лечение АГ комбинацией эналаприл/нитрендипин способствовало достоверному уменьшению также вариабельности диастолического АД во все периоды суток. В целом за сутки ВАР ДАД снижалась на фоне терапии на 4 единицы: до лечения ВАР ДАД составила – (14,42±0,83 мм рт. ст.), через 3 месяца терапии – (10,84±0,52 мм рт. ст.,  $p=0,002$ ). В дневное и ночное время также отмечалось статистически значимое снижение ВАР ДАД: днем до лечения составила (14,1±0,97 мм рт. ст.), на фоне лечения – (9,77±0,66,  $p=0,002$ ); в ночное время – (8,29±0,72 мм рт. ст.) и (6,81±0,58 мм рт. ст.,  $p=0,015$ ) соответственно.

Важно отметить также статистически значимое ( $p<0,05$ ) снижение изменчивости параметров PsAD на фоне терапии. За сутки вариабельность PsAD до лечения составила (10,82±0,62 мм рт. ст.), на фоне терапии – (8,3±0,49 мм рт. ст.,  $p=0,021$ ). В период сна отмечалось достоверное ( $p=0,027$ ) снижение ВАР PsAD с (7,9±0,83 мм рт. ст.) до (5,53±0,69 мм рт. ст.). В период бодрствования также наблюдалось снижение ВАР PsAD в однако разница с исходными показателями до лечения была недостоверна ( $p>0,05$ ).

Применение фиксированной комбинации эналаприл/нитрендипин ассоциировалось с достоверным повышением качества жизни (таблица 3).

На фоне лечения отмечался значительный и достоверный рост ( $p<0,001$ ) параметров ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (с 10,00±4,20 до 42,50±6,62 балла).

Общее состояние здоровья, оцениваемое самими пациентами, также достоверно улучшилось на фоне терапии. Показатели выросли ( $p<0,001$ ) с 27,17±2,61 до 37,57±2,39 балла. Наблюдался достоверный рост ( $p<0,001$ ) жизненной активности пациентов с 30,33±2,80 до 50,49±2,31 балла.

Динамика показателя социального функционирования пациентов проявлялась увеличением социальных контактов, увеличением уровня общения в связи с улучшением физического и эмоционального состояния на фоне проводимой терапии и характеризовалась достоверным улучшением ( $p<0,001$ ) с 31,25±3,32 до 65,56±3,31 балла.

Параметры психического здоровья, свидетельствующие о наличии депрессии, тревоги, колебаний настроения также положительно изменялись под влиянием терапии ( $p<0,001$ ) с 41,70 ±3,10 до 59,47±2,64 балла.

Были проанализированы интегральные показатели КЖ, отраженные в виде суммирующих шкал, характеризующих физическое и психическое здоровье (таблица 4).

На фоне лечения параметры физического компонента здоровья достоверно улучшились ( $p<0,001$ ) с 41,10±1,55 до 46,11±1,50%, что свидетельствует об эффективности использования данной антигипертензивной терапии. На фоне лечения параметры психического компонента здоровья также достоверно улучшились ( $p<0,001$  с 32,70±1,70 до 45,58±1,79%).

Таким образом, снижение «офисного» и средне-

Табл.3

## Оценка КЖ под влиянием антигипертензивной терапии

Шкалы	До лечения	На фоне лечения
Физическое функционирование (PF)	37,78±3,47	63,47±3,52*
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	10,00±4,20	42,50±6,62*
Интенсивность боли (BP)	38,65±4,34	65,22±3,16*
Общее состояние здоровья (GH)	27,17±2,61	37,57±2,39 *
Жизненная активность (VT)	30,33±2,80	50,49±2,31 *
Социальное функционирование (SF)	31,25±4,30	65,56±3,31*
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	29,44±4,45	40,37±5,70
Психическое здоровье (MH)	41,70±3,10	59,47±2,64*

\* –  $p<0,001$  по отношению к показателям до лечения

Табл. 4

## Оценка физического и психического компонентов здоровья на фоне лечения у пациентов с АГ

	До лечения	На фоне терапии
Физический компонент здоровья	41,10±1,46	46,11±1,50 *
Психический компонент	32,70±1,70	45,58±1,79 *

Примечание: \* –  $p<0,001$  по отношению к показателям до лечения.

суточного АД при применении изучаемой фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов ассоциировалось с достоверным повышением качества жизни.

Все пациенты хорошо реагировали на прием препарата. За время исследования не было выявлено побочных эффектов, которые потребовали отмены препарата: у 2 пациентов отмечалась умеренная пастозность голеней, у 2 — головные боли.

## Выводы

- Учитывая доказанный антигипертензивный потенциал, профиль безопасности можно сделать вывод, что прием 1 таблетки препарата Энанорм (10 мг эналаприла и 20 мг нитрендипина) в сутки имеет очень высокий показатель соотношения риск/польза при лечении пациентов с АГ.
- На фоне использования данной фиксированной комбинации у больных артериальной гипертензией I-II степени на протяжении 12 недель отмечалось достижение целевых уровней АД в 85% случаев.
- По данным СМАД, изучаемая комбинация антигипертензивных препаратов способствовала достоверному снижению средних показателей АД в дневное и ночное время суток, вариабельности и скорости утреннего подъема АД.
- Эффективный контроль АД сопровождался положительной динамикой большинства показателей качества жизни пациента, достоверным улучшением физического и социального функционирования.

## Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. Москва, 2013. [http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations\\_hypertension.docx](http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_hypertension.docx)
2. Сиренко Ю.Н. Дигидропиридиновые антагонисты кальция — новый

резерв снижения риска осложнений при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. — № 1(9) — 2010. — С.47-52.

3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 31:1281–1357

4. A. Gradman, J. Basile, B. Carter, G. Bakeris Combination therapy in hypertension // *Journal of the American Society of Hypertension*. — 2010. — Vol. 4. — P. 42-50.

5. De la Sierra A., Roca-Cusachs A., Reden J. et al. Effectiveness and tolerability of fixed-dose combination enalapril plus nitrendipine in hypertensive patients: results of the 3-month observational, post-marketing, multicentre, prospective CENIT study // *Clin. Drug Investig.*— 2009.— Vol. 29.— P. 459–469

6. Enalapril monograph [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.drugs.com/monograph/enalaprilat-enalapril-maleate.html>.

7. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group* // *Lancet*.— 1998.— Vol. 351.— P. 1755–1762.

8. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*.— 2002.— Vol. 360.— P. 1903

9. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 EOH/EOK 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.— Vol. 34 (28).— P. 2159–2219.

10. Marin-Iranzo R., de la Sierra-Iserte A., Roca-Cusachs A. et al. Double blind study of the efficacy and safety of the fixed dose combination of enalapril 10 mg/nitrendipine 20 mg versus the increase of amlodipine dose in essential hypertensive patients not controlled with amlodipine 5 mg // *Rev. Clin. Esp.*— 2005.— Vol. 205.— P. 418–424.

11. Meurin P. The ASCOT trial: clarifying the role of ACE inhibition in the reduction of cardiovascular events in patients with hypertension / P. Meurin // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. — 2006. — Vol. 6. — P. 327-334.

12. Roca-Cusachs A., Torres F., Horas M. et al. Nitrendipine and enalapril combination therapy in mild to moderate hypertension: assessment of dose-response relationship by a clinical trial of factorial design // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 2001.— Vol. 38.— P. 840–849.

13. S. Kjeldsen, K. Jamerson, G. Bakeris et al. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study // *Blood Pressure*. — 2008. — Vol. 17. — P. 7-17.

## Новые горизонты фиксированной антигипертензивной терапии

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна

В последние годы приобретает все большую популярность комбинация антагониста кальция и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, что делает ее новым лидером комбинированной терапии.

Цель: оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации эналаприл/нитрендипин в лечении больных с артериальной гипертензией.

Материал и методы: обследовано 49 пациентов (36 мужчин и 13 женщин в возрасте  $52,5 \pm 4,2$  года) с артериальной гипертензией 1-2 степени.

Всем пациентам проводилось СМАД с анализом следующих параметров: среднесуточных показателей АД, скорости утреннего подъема САД и ДАД, а также вариабельность (ВАР) Ps АД (ВАР PsАД, ВАР PsАДн).

Также всем пациентам проводилась оценка качества жизни с помощью опросника SF-36.

В исследование были включены пациенты принимавшие один гипотензивный препарат или принимающие фиксированную антигипертензивную комбинацию, но не достигшие целевого уровня АД.

Препарат Энеас (эналаприл/нитрендипин 10/20 мг) назначался однократно в течение суток на протяжении 3 месяцев. Кроме антигипертензивной терапии все пациенты с АГ получали антиагрегантную и гиполипидемическую терапию при необходимости.

Результаты На фоне проводимой терапии у 85% пациентов было достигнуто «целевое» значение АД. Среднесуточные значения САД уменьшились с  $138,21 \pm 1,9$  до  $120,19 \pm 1,27$  мм.рт.ст ( $P < 0,001$ ), ДАД снизилось с  $83,41 \pm 2,05$  до  $72,15 \pm 1,2$  ( $P < 0,001$ ), АД ср уменьшилось с  $102,05 \pm 1,86$  до  $88,66 \pm 1,18$  ( $P < 0,001$ ). Суточные значения вариабельности САД достоверно снизились с  $16,37 \pm 0,71$  до  $11,40 + 0,52$  ( $P < 0,001$ ), ДАД с  $14,42 \pm 0,83$  до  $10,84 \pm 0,52$  ( $P < 0,001$ ). Показатели СУП после проведенного лечения также снизились. СУП САД до лечения составила  $26 \pm 4,25$  мм рт. ст./ч, на фоне терапии –  $14,8 \pm 3,02$  мм рт. ст./ч., ( $P < 0,01$ ); аналогично СУП ДАД снизилась с  $22,7 \pm 2,48$  мм рт. ст./ч до  $10 \pm 1,64$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ).

На фоне антигипертензивной терапии отмечалось достоверное ( $p < 0,001$ ) улучшение качества жизни по всем шкалам.

Выводы: Учитывая доказанный антигипертензивный потенциал, профиль безопасности можно сделать вывод, что прием 1 таблетки препарата Энанорм (10 мг эналаприла и 20 мг нитрендипина) в сутки имеет очень высокий показатель соотношения риск/польза при лечении пациентов с АГ.

-На фоне использования фиксированной комбинации эналаприла и нитрендипина (10/20мг) у больных артериальной гипертензией I-II степени на протяжении 12 недель отмечалось достижение целевых уровней АД в 85% случаев.

-По данным СМАД, изучаемая комбинация антигипертензивных препаратов способствовала достоверному снижению средних показателей АД в дневное и ночное время суток, вариабельности и скорости утреннего подъема АД.

-Эффективный контроль АД сопровождался положительной динамикой большинства показателей качества жизни пациента, достоверным улучшением физического и социального функционирования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рациональная фармакотерапия, эналаприл, нитрендипин.

## New horizons fixed antihypertensive therapy

*O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, YA. Lutai, E.Y. Turna*

In recent years combination of a calcium antagonist and angiotensin-converting enzyme became increasingly popular, that makes it the new leader of the combination therapy.

Objective: to evaluate the efficacy and tolerability of a fixed combination of Nitrendipine/ Enalapril in the treatment of patients with arterial hypertension.

Materials and methods: 49 patients were examined (36 men and 13 women aged  $52,5 \pm 4.2$  years) with arterial hypertension of 1-2 degrees. All patients underwent 24-hour blood pressure monitoring analysis of the following parameters: daily averages BP, velocity morning rise systolic blood pressure and diastolic blood pressure, as well as the variability (VAR) Ps BP (VAR PsBPd, VAR PsBPn).

All patients were evaluated quality of life using a questionnaire SF-36.

The study included patients received one anti-hypertensive drug or receiving a fixed antihypertensive combination, but have not reached target BP levels.

Drug ENEAS (enalapril /nitrendipin 10/20 mg) was placed on once a day for 3 months. In addition to antihypertensive therapy all patients with hypertension were receiving antiplatelet and lipid-lowering therapy if necessary.

Results: On the background of the therapy 85% of patients had achieved a "target" BP. Daily average systolic blood pressure has decreased from  $138,21 \pm 1,9$  to  $120,19 \pm 1,27$  Torr ( $P < 0,001$ ), DBP decreased from  $83,41 \pm 2,05$  to  $72,15 \pm 1,2$  ( $P < 0,001$ ), BP AVER. decreased from  $102,05 \pm 1,86$  to  $88,66 \pm 1,18$  ( $P < 0,001$ ). Daily values of variability systolic blood pressure significantly decreased with  $16,37 \pm 0,71$  to  $11,40 + 0,52$  ( $P < 0,001$ ), DBP with  $14,42 \pm 0,83$  to  $10,84 \pm 0,52$  ( $P < 0,001$ ). Indicators morning rise BP after treatment also decreased. morning rise systolic blood pressure before treatment were  $26 \pm 4,25$  Torr/h, the therapy is  $14,8 \pm 3,02$  Torr /h, ( $P < 0,01$ ); similarly morning rise DBP decreased from  $22,7 \pm 2,48$  Torr/h to  $10 \pm 1,64$  Torr. ( $p < 0,01$ ). On a background of antihypertensive therapy was statistically significant ( $p < 0,001$ ) improvement in the quality of life for all scales.

Conclusions: if to take into account the proven antihypertensive potential and security profile can be concluded that taking 1 pill drug Enanorm (10 mg of enalapril and 20 mg of nitrendipine) per day has a very high ratio risk/benefit in the treatment of patients with arterial hypertension.

Against the background of the use of a fixed combination of enalapril and nitrendipine (10/20mg) among the patients with arterial hypertension I-II degree withing 12 weeks was celebrated the achievement of target levels of blood pressure in 85% of cases.

According to the 24-hour blood pressure monitoring, a studied combination of antihypertensive drugs contributed to significant decrease in average blood pressure in the daytime and night time, variability and velocity morning rise BP.

Effective BP control was accompanied by positive dynamics of most indicators of the quality of life of the patient, a significant improvement in physical and social functioning.

Key words: arterial hypertension, rational pharmacotherapy, enalapril, nitrendipin.