

УДК: 616.12-008.331.1-085.225.2

М.Н. КОЧУЕВА, д. мед. н., профессор

/Харьковская медицинская академия последипломного образования/

## Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии

### Резюме

В статье рассматриваются мероприятия по повышению приверженности пациентов лечению артериальной гипертензии в сочетании с сопутствующими заболеваниями. Оптимизация антигипертензивной терапии является одним из необходимых условий повышения комплаентности терапии. Значительная часть пациентов с артериальной гипертензией нуждаются в комбинированной терапии, своевременное назначение которой является важной детерминантой повышения эффективности антигипертензивной терапии и приверженности ей.

На основании результатов проведенных клинических исследований показана эффективность применения ингибитора АПФ эналаприла и тиазидного диуретика индапамида в составе комбинированной терапии артериальной гипертензии. Таким образом, применение рациональной нефиксированной комбинации эналаприла и тиазидного диуретика индапамида в одном блистере можно рассматривать как еще один путь преодоления низкой приверженности антигипертензивной терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, приверженность терапии, эналаприл, индапамид

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из наиболее распространенных заболеваний среди хронических неинфекционных заболеваний. Артериальная гипертензия отмечается у около четверти населения земного шара. Известно, что АГ является причиной развития 80–90% острых форм ишемической болезни сердца (ИБС), 70–75% инсультов и остается ведущей причиной кардиоваскулярной смерти в большинстве стран мира [1, 2]. Количество больных АГ в США составляет около 30% населения, в странах Европы – колеблется от 37% до 55% [3–6]. В Украине сегодня зарегистрировано более 12 млн больных АГ [3].

Современный пациент с АГ, как правило, относится к группе больных с сочетанной (коморбидной) патологией, что негативно отражается на характере течения АГ, эффективности терапии и приверженности лечению. Чаще всего «попутчиками» АГ оказываются такие распространенные заболевания, как ИБС, ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа. В Украине сегодня более 9 млн больных ИБС [7]. Ожирение приобрело черты нарастающей неинфекционной пандемии [7–9]. Показатель распространенности ожирения приближается к аналогичному показателю АГ, и согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 50% жителей нашей планеты будет иметь избыточную массу тела уже к 2025-му году [10, 11]. Растет распространенность СД 2-го типа. По прогнозам специалистов, через 15 лет сахарный диабет будет у каждого 15–20-го жителя планеты при общей численности пациентов с СД 2-го типа более полумиллиарда. Около 90% случаев диабета представлены СД 2-го типа,

при этом с каждым годом этот тип диабета диагностируется у более молодых людей [12, 13]. Характерные для СД 2-го типа поражения магистральных сосудов сердца, головного мозга, нижних конечностей, почек приводят к значительному повышению риска сердечно-сосудистых осложнений и стойкой утрате трудоспособности. Сочетание АГ с СД 2-го типа демонстрирует классический пример взаимоотношения течения заболеваний в условиях коморбидности: сопутствующая диабету АГ является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования диабетической микро- и макроангиопатии, а наличие сопутствующего СД 2-го типа при АГ способствует более быстрому прогрессированию поражения жизненно важных органов, прежде всего – сосудов и почек, что приводит к неуклонному росту уровня артериального давления (АД) и снижению эффективности его контроля. При сочетании сахарного диабета и артериальной гипертензией в несколько раз возрастает риск развития фатальной ИБС, инсульта, почечной недостаточности, инвалидизирующего снижения зрения [14–17].

Весьма распространено сочетание АГ, СД 2-го типа и ожирения, именуемое метаболическим синдромом (МС). Широкий спектр осложнений, развивающихся у пациентов с МС, обуславливает возрастающую медико-социальную значимость синдрома и объясняет широкий интерес к этой проблеме у врачей всех медицинских специальностей. Однако и СД 2-го типа, и ожирение, и, наконец, сама АГ являются модифицируемыми факторами риска кардиоваскулярных осложнений. Однако эффективная профилак-

тика осложнений возможна лишь при проведении полноценного комплекса мероприятий, направленных на модификацию образа жизни, нормализацию массы тела, контроля АД и гликемии. Контроль АД принадлежит особая интегральная роль, что связано с генетически обусловленной ассоциацией АГ с инсулинорезистентностью, являющейся важнейшим патогенетическим фактором в развитии СД 2-го типа и ожирения. Контроль АД в условиях коморбидности нередко представляет значительные трудности, которые обусловлены не только недостаточностью антигипертензивных эффектов препаратов при коморбидности (по сравнению с ожидаемыми в условиях отсутствия сопутствующих артериальной гипертензии заболеваний), но и отсутствием необходимой степени приверженности пациентов лечению. Последняя страдает в результате длительного подбора доз антигипертензивных средств, необходимости приема нескольких препаратов в разное время суток, отсутствия продуктивного контакта пациента с врачом и ряда других причин. Повышению приверженности пациентов лечению сегодня уделяется большое внимание. Это связано, прежде всего, с тем, что только благодаря комплаенсу (добровольному следованию пациента предписанному ему режиму лечения) можно достичь стабильного контроля уровня АД, направленного на снижение частоты развития осложнений, сохранение трудоспособности больных и увеличение продолжительности их жизни.

На преодоление проблем приверженности лечению артериальной гипертензии направлены:

- выполнение государственных программ по борьбе с АГ, предусматривающих эффективное выявление АГ и повышение осведомленности пациентов о наличии у них факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – избыточной массы тела и ожирения, повышенного АД, уровня холестерина и глюкозы крови, нарушения функции внешнего дыхания;
- распространение знаний о здоровом образе жизни (необходимости соблюдения диетического режима питания и адекватного режима физической активности, о важности контроля массы тела, вреде курения и т.п.);
- систематическое обновление международных и национальных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике АГ;
- создание национальных и региональных специализированных центров по диагностике и лечению АГ;
- внедрение новых высокотехнологичных методов лечения АГ и модификации сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска (ФР);
- обучение врачей и пациентов технологии диагностики, лечения и профилактики АГ и ее осложнений.

Несмотря на широкий спектр мероприятий по борьбе с низкой приверженностью больных АГ лечению и существенные достижения в диагностике и лечении АГ, долгосрочная приверженность лечению при АГ не превышает 50%, при этом четверть пациентов самостоятельно прекращают антигипертензивную терапию (АГТ) в течение первых 6 месяцев терапии [18]. Проблема низкой приверженности пациента к лечению складывается из комплекса его личных особенностей (отношение к проблеме лечения) и степени выполнения врачом существующих рекомендаций по проведению АГТ, определяемой его опытом и знаниями.

Современный арсенал антигипертензивных средств представлен пятью основными классами препаратов с равной антигипертензивной эффективностью сопоставимых доз (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа – БРА, антагонисты кальция – АК, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов БАБ, тиазидные (ТД) и тиазидоподобные (ТПД) диуретики) и дополнительными классами (блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторы, агонисты имидазолиновых рецепторов, прямые ингибиторы ренина и др.). Большая часть пациентов с АГ нуждаются в комбинированной терапии, своевременное назначение которой является важной детерминантой повышения эффективности АГТ и приверженности ей. Комбинированная АГТ имеет ряд преимуществ перед монотерапией:

усиление антигипертензивного действия за счет взаимного потенцирования эффектов каждого из препаратов, входящих в комбинацию (наличие аддитивного эффекта связано с подавлением разных механизмов, участвующих в повышении АД и устранением контррегуляторных механизмов, уменьшающих эффективность АГТ);

- уменьшение частоты побочных эффектов в результате использования при комбинированной АГТ препаратов в меньших дозах;
- более эффективная защита жизненно важных органов и, соответственно, более выраженное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений;
- повышение темпов достижения целевого АД и, соответственно, приверженности пациента лечению.

К рациональным относятся комбинации ИАПФ или БРА с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком и/или антагонистом кальция [6]. Учитывая тесную связь АГ с инсулинорезистентностью и широкое распространение коморбидности АГ/ОЖ и АГ/СД 2-го типа, а также характерное для АГ и сопутствующих ей заболеваний повреждение почек, важнейшим условием правильного выбора АГТ является использование метаболически нейтральных средств с нефропротекторным эффектом. Весомую убедительную доказательную базу по позитивному влиянию на уровень АД, состояние почек, липидный, углеводный обмен и прогноз имеет класс ИАПФ, а одной из наиболее часто используемых в клинической практике комбинаций является комбинация ИАПФ с ТД/ТПД. Популярность комбинации ИАПФ с диуретиком прежде всего обусловлена тем, что ИАПФ и диуретик действуют синергично (эффективность этой пары выше, чем у каждого из препаратов в отдельности): антигипертензивный эффект диуретиков реализуется за счет уменьшения объема циркулирующей крови, что вызывает компенсаторную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая контррегуляторно снижает эффективность диуретиков. ИАПФ позволяет преодолеть активацию РААС и усиливает эффект диуретика. Комбинации ИАПФ с диуретиком устраняют побочные эффекты обоих препаратов. Диуретики способствуют экскреции калия, а ИАПФ – его задержке, т.е. их комбинация предупреждает развитие гипо- и гиперкалиемии. Неблагоприятное влияние тиазидных диуретиков на углеводный и липидный обмен ослабляется его комбинацией с ИАПФ. Кроме того, для обеспечения метаболической нейтральности вместо тиазидного диуретика целесообразно назначение тиазидоподобного диуретика индапамида (не влияет на липидный и углеводный обмен, не вызывает выраженной гипокалиемии), диуретический эффект кото-

рого незначителен, что способствует его хорошей переносимости. Важнейшей особенностью индапамидом является его кардио- и нефропротекторная активность [19]. В многоцентровом исследовании Left ventricle hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril (LIVE) индапамид в дозе 1,5 мг достоверно эффективно снижал индекс массы миокарда левого желудочка у пациентов с мягкой и умеренной АГ и повышенной массой миокарда левого желудочка [20]. Антипротеинурический эффект индапамидом с замедленным высвобождением был обнаружен в ходе исследования NESTOR у больных АГ и СД 2-го типа [21]. Индапамид весьма эффективен при изолированной систолической АГ (в том числе у лиц пожилого и старческого возраста) [22]. Кроме диуретического эффекта индапамид оказывает вазодилатирующее, в том числе эндотелийопосредованное, действие (снижает содержание натрия в стенке артерий, регулирует поступление кальция в гладкомышечные клетки сосудов, повышает синтез простагландина E2 в почках и простаглицина в эндотелии) и оказывает антиоксидантный эффект, повышая биодоступность NO и уменьшая его разрушение [23].

Таким образом, индапамид обладает массой преимуществ перед тиазидными диуретиками, и целесообразность его использования в составе комбинированной терапии сомнений не вызывает. Что же касается выбора ИАПФ, то его выбор должен основываться на доказательной базе эффективности и безопасности препарата, а также на его переносимости. Сегодня не доказаны преимущества какого-либо одного представителя этого класса в различных клинических ситуациях, в том числе при АГ, поэтому весьма распространенное деление ИАПФ на «старые» и «новые» в контексте их антигипертензивной эффективности не обосновано, а после обращения к истории исследования эффективности и безопасности одного из родоначальников группы ИАПФ – эналаприла – становится очевидным, что отказываться от применения «первопроходцев» не имеет смысла. Более того, назначение качественных генериков способствует преодолению барьера стоимости лечения. Так, в исследовании SCAT эналаприл назначался больным ИБС в сочетании с сахарным диабетом одновременно с симвастатином, что привело к снижению риска смерти на 47%. В ретроспективном анализе исследования CAMELOT было установлено, что у пациентов со стабильной стенокардией (60% имели АГ), которые были рандомизированы на группы приема в течение 2 лет амлодипина, эналаприла или плацебо на фоне базисной терапии с применением ацетилсалициловой кислоты, блокатора  $\alpha$ -адренорецепторов, статина, эналаприл, равно как и амлодипин, уменьшал риск развития комбинированной конечной точки (кардиоваскулярная смерть, инсульт или инфаркт миокарда) на 29%. Эналаприл доказал свою способность достоверно по сравнению с диуретиком уменьшать на 32% вероятность развития комбинированной конечной точки, в том числе первого инфаркта миокарда у пациентов пожилого возраста с АГ (исследование ANBP-2), достоверно уменьшая, в отличие от нисолдипина, риск развития инфаркта миокарда и кардиоваскулярной смерти при сахарном диабете. Исследования SOLVD и CONSENSUS убедительно продемонстрировали способность эналаприла достоверно улучшать выживаемость и снижать вероятность развития коронарных событий у пациентов с сердечной недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка [24].

Итак, одним из ИАПФ, имеющих серьезную доказательную базу эффективности и безопасности, является эналаприл, представленный в большом количестве фиксированных комбинаций с гидрохлоротиазидом. Рациональной и эффективной нефиксированной комбинацией эналаприла с индапамидом является препарат Энзискс, содержащий в одном блистере таблетки индапамидом и эналаприла в различных дозировках. Нефиксированная комбинация в одном блистере характеризуется преимуществами: дает возможность титровать дозу эналаприла в различных клинических ситуациях, позволяет отменять или уменьшать дозы препаратов при риске развития побочных эффектов, повышать дозы для усиления антигипертензивного эффекта, что не вызывает снижения приверженности лечению [25]. Эффективность и безопасность нефиксированной комбинации эналаприла и индапамидом в одном блистере (Энзискс – 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамидом утром, Энзискс Дуо – 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамидом утром и 10 мг эналаприла вечером, Энзискс Дуо форте – 20 мг эналаприла и 2,5 мг индапамидом утром и 20 мг эналаприла вечером) у больных с АГ 1-й и 2-й степени изучались и были доказаны в рандомизированном сравнительном контролируемом испытании ЭПИГРАФ-2 [26]. Назначение эффективной, хорошо переносимой и безопасной нефиксированной комбинации эналаприла и индапамидом в одном блистере можно рассматривать как еще один путь преодоления низкой приверженности антигипертензивной терапии.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список использованной литературы

1. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. Аналітично-статистичний посібник / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Карнацького. – К., 2013. – 239 с.
2. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Долженко М.Н., Горбась И.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: популяционная стратегия и индивидуализированные программы (на основе Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2012)». – К.: Морион, 2013. – 96 с.
3. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-статистичний посібник / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Карнацького. – К., 2014. – 279 с.
4. Burt V.L., Whelton P., Roccella E.J. et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991 // Hypertension. – 1995. – Vol. 25. – P. 305–313.
5. Wolf-Maier K. et al. // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 2363–2369.
6. 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) 2013 ESH/ESC. [Text] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219.
7. Bleich S.N., Bennett W.L., Gudzone K.A., Cooper L.A. Impact of physician BMI on obesity care and beliefs // Obesity. – 2012. – Vol. 20. – P. 9991005.
8. Dietz W.H. Reversing the tide of obesity // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 744–746.
9. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №1. – С. 5–19.
10. Wyatt H.R. Update on treatment strategies for obesity // J.Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98 (4). – P. 1299–1306.
11. Aasheim E.T., Sovik T.T. Global trends in body-mass index // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 1916–1917.
12. International Diabetes Federation 2011. The Global Burden Prevalence and Projections 2011 and 2030 [електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>.
13. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? / I. Martín-Timón, C. Sevillano-Collantes, A. Segura-Galindo, F.J. del Cañizo-Gómez // World J. Diabetes. – 2014. – Vol. 5. – P. 444–470.

14. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 344 с.
15. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 р. №1118 Цукровий діабет 2-го типу. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах 2012.
16. Weycker D. Excess risk of diabetes in persons with hypertension / D. Weycker, G.A. Nichols, M. O'Keefe-Roseetti et al. // J. Diabet. Complic. – 2009. – Vol. 23. – P. 330–336.
17. Screening for type 2 diabetes: a short report for the National Screening Committee / N.R. Waugh, D. Shyangdan, S. Taylor-Phillips, G. Suri, B. Hall // Health Technol. Assess. – 2013. – Vol. 17. – P. 1–90.
18. Lohman-Adham M. Medication noncompliance in patients with chronic disease: issues in dialysis and renal transplantation // Am. J. Manag. Care. – 2003. – Vol. 9 (2). – P. 155–171.
19. Ambrosioni E., Safar M., Degaute J.P. et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies European study group // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16 (11). – P. 1677–1684.
20. Gosse P., Sheridan D. J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study // J. Hypertens. – 2000. – Vol. 18. – P. 1465–1475.
21. Marre M., Puig J. G., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 1613–1622.
22. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1887–1898.
23. Schini V.B., Dewey J., Vanhoutte P.M. Related effects of indapamide on endothelium-dependent relaxations in isolated canine femoral arteries // Am. J. Card. – 1990. – Vol. 65 (17). – P. 6H–0H.
24. Радченко А.Д. «Старые» и «новые» ингибиторы АПФ: портит ли старый конь борозду? // Новости медицины и фармации. – 2011. – №15 (378). – С. 1–11.
25. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Новый подход к терапии артериальной гипертензии: нефиксированные комбинации в одном блистере // Фарматека. – 2008. – №5. – С. 20–27.
26. Беленков Ю.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности рациональной фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации Эналаприла и Индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2 // Сердце. – 2005. – №4 (5). – С. 277–286.

## Резюме

### Шляхи підвищення прихильності до антигіпертензивної терапії

М.М. Кочуєва

Харківська медична академія післядипломної освіти

У статті розглядаються заходи щодо підвищення прихильності пацієнтів до лікування артеріальної гіпертензії у поєднанні з супутніми захворюваннями. Оптимізація антигіпертензивної терапії є однією з необхідних умов підвищення комплаєнтності терапії. Значна частина пацієнтів з артеріальною гіпертензією потребує застосування комбінованої терапії, своєчасне призначення якої є важливою детермінантою підвищення ефективності антигіпертензивної терапії та прихильності до неї.

На основі результатів проведених клінічних досліджень показана ефективність застосування інгібітора АПФ еналаприлу і тiazидного діуретика індапаміду у складі комбінованої терапії артеріальної гіпертензії. Таким чином, застосування раціональної нефіксованої комбінації еналаприлу і тiazидного діуретика індапаміду в одному блистері можна розглядати як ще один із шляхів подолання низької прихильності до антигіпертензивної терапії.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, комбінована антигіпертензивна терапія, прихильність до терапії, еналаприл, індапамід

## Summary

### Ways to increase the adherence to antihypertensive therapy

M.N. Kochueva

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The article deals with measures to increase compliance to the treatment of patients with arterial hypertension and related conditions. Optimization of antihypertensive therapy is one of the necessary conditions for increasing of therapy compliance. A significant proportion of patients with hypertension need combination therapy, timely administration of which is an important factor to increase the efficiency of antihypertensive therapy and compliance to it.

The results of clinical studies have shown the efficacy of ACE inhibitor enalapril and a thiazide diuretic indapamide as part of combined therapy of hypertension. Thus, the use of rational non-fixed combination of enalapril and a thiazide diuretic indapamide in one blister pack can be considered as yet another way of overcoming the low compliance to antihypertensive therapy.

**Key words:** arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, compliance to therapy, enalapril, indapamide