

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – ЕДИНСТВО ПАТОГЕНЕЗА И ПРИНЦИПОВ ЛЕЧЕНИЯ

Гуревич М.А.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт, кафедра терапии ФУВ, I терапевтическое отделение

Артериальную гипертонию (АГ) называют крупнейшей неинфекционной пандемией в современном мире. Наряду с этим, а возможно и вследствие этого, зарегистрирован также значительный рост хронической сердечной недостаточности (ХСН). Достаточно хорошо известна их тесная патогенетическая, клиническая и терапевтическая связь, взаимно негативное воздействие.

Российское исследование ЭПОХА показало, что распространенность АГ среди населения России составляет 39,7% (50 млн. человек). Распространенность же ХСН составляет от 2,3 до 11,7% (в зависимости от тяжести СН), что равняется 3-14 млн. человек.

Согласно данным этого же исследования, распространенность СН в России в значительной степени определяется АГ. Так, частота СН при отсутствии АГ составляет всего 1,7%, в то время как в условиях АГ I степени — 7,2%, АГ II степени — 15,3%, АГ III степени — 22,2%.

В 25 странах Европы АГ является причиной развития ХСН у 53% больных (Исследование Euro Heart Survey, 2002-2003).

В России АГ является причиной развития ХСН у 78-80% больных (!) (Исследование ЭПОХА). Национальными особенностями ХСН для России являются ведущие популяционные факторы риска — распространенность АГ, острого ИМ, сахарного диабета (Ю.Н. Беленков, 2003). Поэтому понятно, что раннее и адекватное лечение АГ, ИБС и сахарного диабета является реальным направлением профилактики ХСН.

Одним из самых существенных факторов, способствующих формированию СН при АГ, является гипертрофия миокарда.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) — наиболее характерное поражение сердца при АГ, и ее наличие оказывает существенное влияние на течение и прогноз заболевания. Развитие ГМЛЖ у пациентов с АГ ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности по сравнению с больными без ГМЛЖ, сопоставимыми по уровню артериального давления (АД).

Увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) на 50 г/м<sup>2</sup> сопровождается увеличением риска ишемической болезни сердца на 50%.

Увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости

и смертности у больных с АГ и ГМЛЖ обусловлено более высокой частотой и выраженностью нарушений коронарного кровообращения по сравнению с больными без гипертрофии. Ведущими механизмами развития коронарных нарушений при ГМЛЖ считают повышение гемодинамической нагрузки на левый желудочек и увеличение потребности миокарда в кислороде, сдавление интрамуральных артерий гипертрофированным миокардом.

Распространенность ГМЛЖ у пациентов АГ зависит от возраста, пола, уровня АД в течение суток, ряда метаболических и реологических нарушений.

При одинаковом АД распространенность ГМЛЖ выше у пожилых больных, а также у мужчин, по сравнению с женщинами: она обнаружена у 61% мужчин и 46% женщин в возрасте 30-64 лет, тогда как у больных 65-79 лет — в 70 и 64% случаев, соответственно.

Ведущую роль в возникновении ГМЛЖ отводят механическим (систолическое напряжение стенок левого желудочка, увеличение объема циркулирующей крови и ее вязкости, общее периферическое сопротивление и др.) и нейрогуморальным (влияние ренин-ангиотензиновой и симпатической систем) факторам.

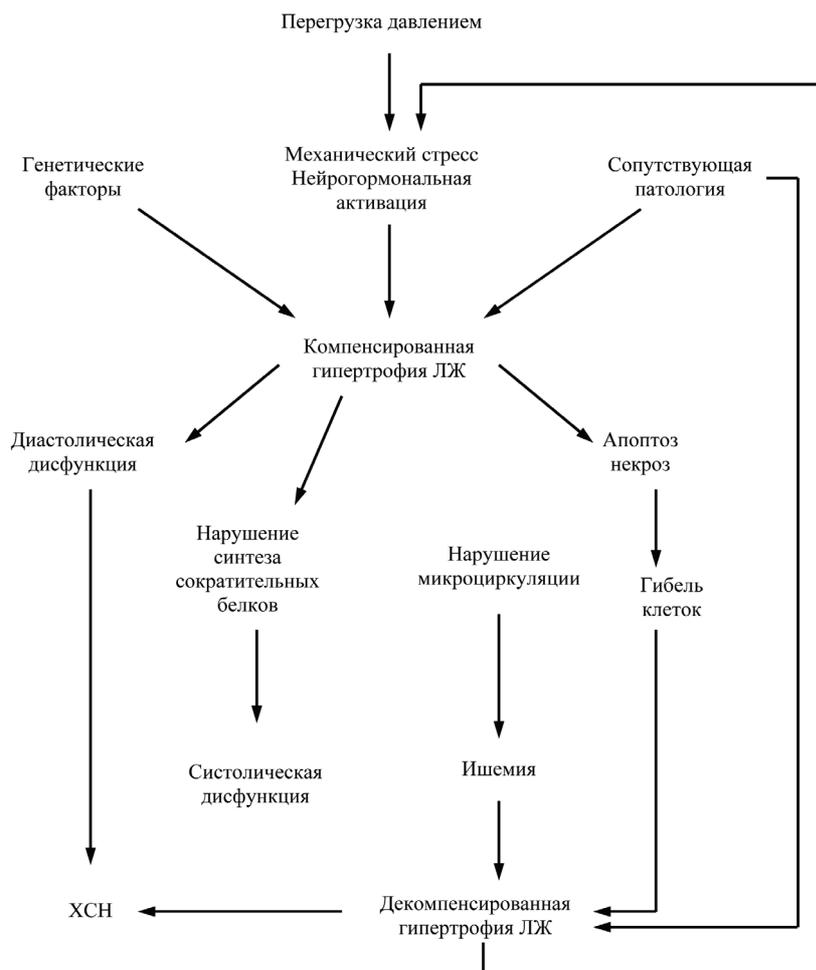
При АГ выявлено увеличение толщины интимы периферических артерий, что повышает общее периферическое сопротивление сосудов, т.е. постнагрузку на сердце.

Одним из проявлений ремоделирования сосудов эластического типа при АГ является снижение их растяжимости.

Снижение растяжимости аорты можно рассматривать как один из механизмов, обуславливающих развитие ГМЛЖ при АГ. Установлено, что у пациентов со стойкой АГ степень гипертрофии межжелудочковой перегородки строго коррелирует со снижением податливости аорты.

При изолированной систолической АГ имеется увеличение жесткости аорты, что может быть одной из причин развития ГМЛЖ.

Мета-анализ результатов 109 исследований, включавших в общей сложности 2357 больных АГ, выявил, что наиболее значительное уменьшение ММЛЖ вызывают ингибиторы АПФ (на 44,7 г) и антагонисты кальция (26,9 г), тогда как бета-блокаторы и диурети-



**Рис. 1.** От артериальной гипертонии к хронической сердечной недостаточности (Bristow, 1999).

ки – на 22,8 и 21,4 г, соответственно. При этом ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и бета-блокаторы уменьшают, в основном, толщину стенок левого желудочка, тогда как диуретики – его конечно-диастолический размер.

Несколько иные результаты получены в многоцентровом исследовании LIVE, в котором сравнивали влияние на обратное развитие ГМЛЖ у больных АГ индапамида ретард 1,5 мг/сут. и ингибитора АПФ эналаприла 20 мг/сут. Оба препарата в одинаковой степени снижали систолическое и диастолическое АД. Однако индапамид ретард вызывал достоверное уменьшение иММЛЖ на 6%, в то время как эналаприл – только на 1,4%. Уменьшение иММЛЖ достигалось на фоне приема индапамида ретард как за счет уменьшения внутреннего диаметра левого желудочка, так и толщины задней стенки и межжелудочковой перегородки. В то же время, на фоне приема эналаприла статистически достоверные изменения наблюдались только в отношении толщины задней стенки левого желудочка.

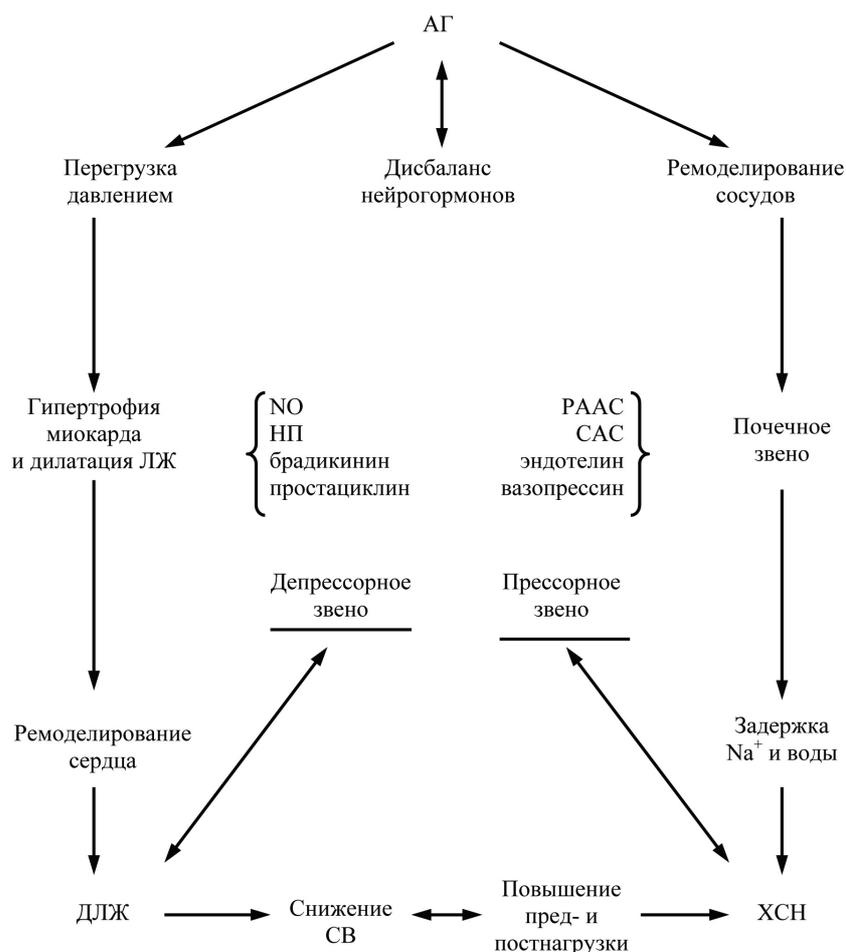
Таким образом, в исследовании LIVE продемонстрировано определенное преимущество диуретика

индапамида ретард по сравнению с ингибитором АПФ в отношении регресса ГМЛЖ.

Основными типами ГЛЖ являются концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ. Для определения типа геометрии левого желудочка необходимо рассчитать показатель относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ.

Концентрическое ремоделирование миокарда подразумевает отсутствие ГЛЖ, при превышении значения ОТС > 0,45. Подобный тип поражения миокарда иногда описывается как рестриктивный. При этом типе геометрии миокарда диастолическая дисфункция является значимой.

Помимо гемодинамических факторов (преднагрузка, системная вазоконстрикция и др.) несомненную роль в патогенезе ГЛЖ играют генетические и нейрогуморальные факторы. Очень сильная ассоциация с ГЛЖ установлена для следующих факторов: АД, стрессовая нагрузка, ударный объем, ожирение; сильная для мужского пола, гормона роста, возраста у женщин, ангиотензина II, инсулинорезистентности, внутриклеточного кальция.



**Рис.2.** Центральная роль нейрогормонов в СС континууме.

Основные генетические маркеры ГЛЖ:

- гены, регулирующие структуру миокарда (ад-ренорецепторы, РАС, чувствительность к  $\text{Na}^+$ );
- гены, регулирующие структуру миокарда (белки саркомеров – миозин, актин, тропонин, белки матрикса – коллаген);
- гены, регулирующие гормоны и факторы роста (РАС,  $\text{Na}^+$ -уретические пептиды, фактор роста фиб-робластов, трансформирующий рост фактор);
- гены, регулирующие транспорт кальция (кальмодулин, фосфоламбан, кальцийнейрин).

ГЛЖ является независимым фактором риска развития СН. Так, у пациентов с АГ вероятность развития в дальнейшем СН повышается в 4 раза, а с ГЛЖ – в 15 раз. Наряду с ГЛЖ, одним из ранних проявлений ремоделирования ЛЖ в условиях АГ является развитие диастолической дисфункции.

Диастолическая дисфункция ЛЖ предшествует развитию систолических нарушений при АГ и ГЛЖ.

У пациентов с АГ чаще наблюдается диастолическая дисфункция (ДД) или ее сочетание с систолической (СД).

В последние годы появилось множество сведений о большой роли диастолической дисфункции в возникновении ХСН, особенно у пациентов с АГ (Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, 2001; С.Н. Терешенко и соавт, 2002; McDermott M.M. et al., 1997 и др.).

Патогенез ДД, особенно у пожилых с АГ, связан с длительно существующим повышением АД, гипертрофией кардиомиоцитов и ГМЛЖ, утолщением его стенок, увеличением ригидности миокарда ЛЖ, повышением его массы и нарушением его заполнения кровью в диастолу.

Рост толщины миокардиальной стенки приводит к увеличению диастолического давления и застою в малом круге кровообращения с развитием ХСН при нормальном сердечном выбросе.

Влияние на процессы ремоделирования и ГЛЖ осуществляется с помощью препаратов, блокирующих локальные нейрогормональные системы (иАПФ, АРА II,  $\beta$ -блокаторы).

Антигипертензивное действие иАПФ тесно связано с гемодинамическими эффектами этой группы препаратов. По существу иАПФ воздействуют практически на все компоненты патогенеза АГ и ХСН, что

естественно отражается на позитивных нейрогуморальных и гемодинамических эффектах.

Приводятся наиболее значимые антигипертензивные и положительные гемодинамические, а также нейрогормональные механизмы действия иАПФ при АГ и ХСН.

Наиболее значимые механизмы взаимодействия АГ и ХСН представлены на рис. 1 (известная схема Bristow M.R., 1999)

Выраженность ГЛЖ зависит не только от уровня АД, но и, в большей мере, от степени активации нейрогормонов, прежде всего – РААС.

Совместное воздействие ГЛЖ и активации нейрогормонов при АГ и ХСН представлено на рис. 2.

#### Антигипертензивное действие иАПФ

1. Непосредственный гипотензивный эффект, реализующийся через снижение содержания А II (артериальная и венозная вазодилатация).

2. Длительное модулирующее влияние на локальную РААС в сосудистой стенке, приводящее к уменьшению гипертрофии мышечного слоя сосудистой стенки и улучшению эндотелиальной функции.

3. Симпатолитический эффект через торможение выброса норадреналина из нервных окончаний.

4. Снижение содержания сосудистого эндотелина.

5. Повышение уровня вазодилатирующих медиаторов – брадикинина и простагландинов.

6. Снижение уровня альдостерона.

7. Положительное влияние на метаболизм глюкозы (при метаболическом синдроме).

Ингибиторы АПФ воздействуют практически на все компоненты патогенеза ХСН, что выражается в благоприятных гемодинамических и нейрогуморальных эффектах.

#### Механизмы положительного гемодинамического и нейрогормонального действия иАПФ при ХСН

##### *Гемодинамические механизмы:*

– снижение системного сосудистого сопротивления (постнагрузки);

– снижение давления заклинивания легочной артерии (преднагрузки);

– снижение центрального венозного давления (преднагрузки);

– увеличение сердечного выброса (СВ);

– увеличение ударного объема.

##### *Нейрогормональные механизмы:*

– снижение А II;

– снижение уровня альдостерона;

– повышение уровня калия;

– снижение уровня норадреналина;

– снижение уровня вазопрессина (АДГ).

Многоцентровые исследования – CAPP, STOP-2,

НОРЕ, HOT, UKPDS, SYST-EUR и др. – убедительно доказали:

– иАПФ достоверно уменьшают риск развития инсульта, ИБС и СС осложнений в среднем на 20-30% (более 12 000 обследованных);

– применение иАПФ при АГ способствовало снижению риска ХСН в среднем на 16%;

– ингибитор АПФ рамиприл в исследовании НОРЕ (2000) уменьшал риск развития ХСН, в том числе у больных АГ, в среднем на 23%.

При развитии АГ и ХСН иАПФ становятся незаменимыми средствами лечения АГ и декомпенсации.

Российское исследование ФАСОН показало, что иАПФ фозиноприл (моноприл) позволяет улучшить клиническое течение ХСН на 53-54%.

Рекомендации трех российских программ позволили заключить, что фозиноприл может быть рекомендован для возможно более раннего и энергичного назначения для лечения как АГ, так и ХСН.

Из анализа результатов проведенных российских программ ФЛАГ, ФАГОТ и ФАСОН следует, что в нашей стране имеются реальные условия для эффективного контроля за уровнем АД у больных с разной степенью тяжести АГ и клиническим состоянием пациентов ХСН от самых легких до самых тяжелых ФК.

Полученные данные указывают на то, что иАПФ, в том числе в комбинации с диуретиками, будут играть все большую роль в лечении больных как АГ, так и ХСН.

При ХСН наблюдается стойкое повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, что коррелирует с вероятностью сердечно-сосудистых осложнений; при АГ гиперактивность СНС отмечается у 1/3 и более больных (Reid I. L., 2000). Приведенные данные способствовали широкому использованию ряда  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ), как при АГ, так и при ХСН.

Крупные клинические исследования кардиоселективного БАБ – метопролола – при АГ (МАРНУ) и ХСН (MERIT-HF) указывают на его высокую эффективность.

В рандомизированном исследовании МАРНУ (1991) показано, что у пациентов с АГ назначение  $\beta$ 1-селективного блокатора метопролола на протяжении 4,2 лет сопровождалось достоверным снижением всех фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Метопролол (эгилок, корвитол и др.) в дозе 25-100 мг/сут приводит к уменьшению частоты и силы сердечных сокращений (ЧСС), снижению АД; потребность миокарда в кислороде уменьшается на 15-30%. Снижение ЧСС сопровождается удлинением диастолы, улучшением диастолической перфузии миокарда.

Однако, согласно данным исследования IMPROVEMENT-1998, частота назначения  $\beta$ -блокаторов пациентам с АГ и СН терапевтами России составила 38,2%, что соответствует 8 месту (!) среди 14 стран участниц. Более того, оказалось, что чаще всего (в 93,9% случаев) назначались атенолол и анаприлин —  $\beta$ -блокаторы, не совсем пригодные для лечения СН и АГ (В.Ю. Мареев, 2003).

Следует помнить о последствиях внезапной отмены  $\beta$ -адреноблокаторов, особенно при сочетании АГ с ИБС и СН. Так, у больных АГ после прекращения длительной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами вероятность обострения ИБС увеличивается в 4,5 раза (Psaty V. et al., 1990).

Синдром отмены в форме «рикошетной» гипертонии при АГ отмечался после внезапного прекращения терапии такими  $\beta$ -адреноблокаторами, как пропранолол, атенолол, метопролол и др. Однако, она не характерна для  $\beta$ -адреноблокаторов со сверхдлительным действием — бетаксолол, бисопролол, беталок ZOK, небиволол.

Определенные преимущества контролируемого (продленного) высвобождения имеет метопролол сукцинат CR/XL — беталок ZOK. Метопролол сукцинат CR/XL в дозах 50-100 мг/сут обеспечивает более равномерное и продолжительное уменьшение ЧСС и снижение АД, замедление развития атеросклеротического процесса, что уникально для БАБ (исследования BCAPS, ELVA).

В крупных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях MERIT-HF и RESOLVD продемонстрировано снижение общей и сердечно-сосудистой летальности, частоты внезапной смерти, прогрессирования АГ и ХСН у пациентов, получавших метопролол сукцинат CR/XL, они изменили прежнее мнение о негативном влиянии БАБ на снижение систолической функции и способствовали его назначению в форме одного из стандартов лечения ХСН.

На фоне 3-летнего приема метопролола замедленного высвобождения, назначавшегося в малых дозах

(25 мг/сут.), отмечались достоверно меньшие величины комплекса интима/медиа, что свидетельствовало об уменьшении атеросклеротического процесса в сонных артериях.

Эффективность метопролола замедленного высвобождения была показана на всех этапах континуума — от модификации факторов риска до улучшения прогноза пациентов с СН и обратного развития процессов патологического ремоделирования.

Комбинированное применение  $\beta$ -блокаторов и иАПФ сопровождается повышением ФВ ЛЖ, уменьшением степени дилатации ЛЖ, тяжести декомпенсации, зон асинергии (Ф.Т. Агеев, 2003).

По-видимому, вообще более целесообразно использование при АГ, ассоциированной с ХСН, пролонгированных, кардиоселективных и сосудорасширяющих БАБ (метопролол, бисопролол, беталок ZOK, карведилол, целипролол и др.), которые имеют несомненные преимущества при лечении АГ и ХСН:

- при длительном лечении достоверно снижается уровень норадреналина в плазме крови;
- более существенно возрастает толерантность к физическим нагрузкам;
- не угнетают сердечную деятельность;
- препятствуют внезапному (кризовому) повышению АД;
- при длительном использовании увеличивают сократимость миокарда и СВ;
- повышают синтез NO (небиволол);
- способствуют антиагрегантному, антипролиферативному и антиоксидантному эффектам;
- тормозят прогрессирование атеросклероза (небиволол, беталок ZOK);
- при длительном употреблении улучшают системную и внутрисердечную гемодинамику, повышают ФВ, снижают пост- и преднагрузку.

В данной лекции мы рассмотрели лишь ряд аспектов единства патогенеза и принципов лечения АГ и ХСН. Дальнейшее изучение этой практически важной проблемы представляется весьма актуальным.

Поступила 25/06-2005