

# Сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца: улучшение прогноза возможно

✉ А.В. Мелехов, Е.Е. Рязанцева

*Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

Наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в России является артериальная гипертензия, которая у значительной части пациентов сочетается с ишемической болезнью сердца. Терапия таких пациентов должна быть направлена как на устранение симптомов заболевания, так и на улучшение прогноза в отношении тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Периндоприл – особый представитель группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, который помимо основного гипотензивного эффекта обладает рядом дополнительных свойств в отношении сердечно-сосудистой системы. В крупных рандомизированных исследованиях была доказана способность периндоприла улучшать прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца независимо от степени снижения артериального давления.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистый риск, гипотензивная терапия, периндоприл.

В последние годы показатель смертности от **сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)** в Российской Федерации является одним из самых высоких в мире [2]. Среди населения страны в наиболее трудоспособной возрастной группе (25–64 лет) смертность от ССЗ в целом и по отдельным нозологическим формам более чем в 4 раза превосходит таковую среди населения США, Японии, а также экономически развитых стран европейского региона [2].

Самым распространенным ССЗ является **артериальная гипертензия (АГ)**. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в нашей стране среди взрослого населения, повышенные уровни **артериального давления (АД)** выявляются у 39,2% мужчин и 41,1% женщин [4]. Согласно данным многочисленных исследований, наличие АГ существенно ухудшает прогноз жизни, в первую очередь за счет увеличения

риска развития **острого инфаркта миокарда (ОИМ)** и инсульта [4]. На сегодняшний день общепринятым является тот факт, что адекватное лечение АГ способствует существенному снижению риска **сердечно-сосудистых осложнений (ССО)** и увеличению продолжительности жизни больных [29].

Артериальная гипертензия нередко служит фоном для большинства ССЗ, однако истинное значение снижения АД в предотвращении их развития до сих пор обсуждается. Эти дискуссии основываются на исследованиях, в которых выраженное снижение риска ССО наблюдалось на фоне умеренного уменьшения АД [15, 20, 21]. Существует предположение, что АГ является причинным фактором возникновения кардиоваскулярной патологии. Однако эта гипотеза может быть неверна, за исключением острых ситуаций, когда речь идет о быстро развивающемся отеке легких на фоне резкого повышения АД [18].

При этом АГ может, напротив, являться следствием ряда изменений в структуре и

*Контактная информация:* Мелехов Александр Всеволодович, e-mail: avmelekhov@gmail.com

функции сердца и сосудистой системы, т.е. тех же факторов, которые приводят к развитию ССО. Упрощая, можно сказать, что АД складывается из сердечного выброса и **общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС)**. В таком случае к повышению АД обязательно приводят те или иные изменения сердца и сосудов, которые увеличивают сердечный выброс и/или ОПСС. Повышение АД, в свою очередь, вызывает повреждение эндотелия артериального русла, нарушение его защитных механизмов, что способствует развитию атеросклероза и формированию атеросклеротических бляшек на стенках сосудов. Анатомическое сужение просвета магистральных артерий, в первую очередь коронарных, в сочетании с ухудшением гемодинамики на фоне повышенного ОПСС – основной патофизиологический субстрат для возникновения и прогрессирования **ишемической болезни сердца (ИБС)**. Эту гипотезу подтверждает также факт существования общих факторов риска АГ и ИБС, таких как курение, **сахарный диабет (СД)**, избыточная масса тела, дислипидемия и др.

Таким образом, повышение АД играет большую роль в патогенезе ССО и служит проявлением глобальной перестройки сердечно-сосудистой системы. В результате в ответ на применение терапии, влияющей на прогноз, могут наблюдаться различные изменения АД. В то же время нормализация АД на фоне лечения может служить надежным маркером снижения сердечно-сосудистого риска.

Общие факторы риска и механизмы развития объясняют тот факт, что более чем у 60% пациентов АГ сочетается с ИБС [3]. Разумеется, это значительно повышает риск угрожающих жизни осложнений, таких как ОИМ, инсульт, **хроническая сердечная недостаточность (ХСН)**.

Таким образом, очень важно, чтобы при выборе лечения врач руководствовался современными данными по эффективной профилактике ССО и обеспечению снижения смертности пациентов с заболева-

ниями органов кровообращения. Терапия таких пациентов должна быть направлена не только на устранение симптомов заболевания (снижение АД, уменьшение частоты и продолжительности приступов стенокардии), но, главным образом, на улучшение прогноза в отношении ССО.

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)** много лет успешно применяются в качестве гипотензивных препаратов для снижения общей смертности, риска ОИМ и инсульта в отдельных подгруппах пациентов, главным образом, при ХСН, атеросклеротическом поражении сосудов и СД высокого риска [10, 14–16, 23, 24, 32]. В настоящее время, согласно российским и обновленным европейским рекомендациям, их применение у пациентов с ИБС считается оправданным при наличии сопутствующей АГ, СД, хронической болезни почек и снижении фракции выброса **левого желудочка (ЛЖ)** менее 40% [1, 5].

Однако вопрос о применении ИАПФ у больных только со стабильной ИБС и сохранной сократительной функцией сердца остается до конца не решенным. За последнее десятилетие было проведено несколько крупных исследований, целью которых было найти ответ на этот вопрос. Первые работы были посвящены влиянию ИАПФ на сердечно-сосудистый прогноз в сравнении с другими гипотензивными препаратами: CAPPP (Captopril Prevention Project) – каптоприл и β-блокаторы/диуретики, ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial) – лизиноприл и хлорталидон, ANBP-2 (Second Australian National Blood Pressure Study) – ИАПФ и диуретики [19, 28, 31]. Ни в одном из указанных исследований достоверных различий по влиянию на исход выявлено не было. Положительные результаты удалось получить только в плацебоконтролируемых исследованиях, первым из которых стало HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), посвященное эффективности рамиприла в профилактике ССО [20].

В дальнейшем внимание было сосредоточено на периндоприле – особом представителе группы ИАПФ, который помимо основного гипотензивного эффекта обладает рядом дополнительных свойств, положительно влияющих на состояние сердечно-сосудистой системы.

Одним из первых исследований с использованием периндоприла стало ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) – проспективное рандомизированное исследование, целью которого было сравнение влияния двух режимов гипотензивной терапии (амлодипин + периндоприл и атенолол + бендрофлуметиазид) на развитие нефатального ОИМ (в том числе бессимптомного) и фатальной ИБС у 19257 пациентов с АГ и по крайней мере еще тремя факторами сердечно-сосудистого риска [11]. Исследование ASCOT-BPLA было приостановлено досрочно после среднего периода наблюдения 5,5 года. У пациентов при терапии комбинацией амлодипин + периндоприл наблюдалось в целом меньше фатальных и нефатальных проявлений ИБС, инсультов, сердечно-сосудистых событий и связанных с ними манипуляций (комбинированная конечная точка), а общая смертность была на 11% ниже, чем в группе комбинации атенолол + бендрофлуметиазид.

Результаты исследования ASCOT-BPLA позволили предположить, что отдельные гипотензивные препараты обладают дополнительными свойствами, которые могут улучшать прогноз пациентов с ССЗ. Это стало предпосылкой для проведения дальнейших исследований.

Рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Patients with Stable Coronary Artery Disease Study) было направлено на изучение влияния терапии периндоприлом на риск развития ССО у 12218 пациентов с ОИМ, коронароангиопластикой, реваскуляризацией миокарда

или положительной нагрузочной пробой в анамнезе [15]. Сопутствующая ХСН имела у 1,3% обследованных, однако ни у одного из них не было зарегистрировано клинически выраженных признаков недостаточности кровообращения. Пациенты были рандомизированы в группы периндоприла (8 мг) и плацебо.

Несмотря на то что АГ была диагностирована только у 27% участников исследования (АД >160/95 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов), среднее **систолическое АД (САД)** на этапе включения составило  $137 \pm 16$  мм рт. ст., из чего следует, что АГ всё же имела у достаточного количества пациентов [9]. На фоне терапии периндоприлом АД снизилось в среднем на 5/2 мм рт. ст. в сравнении с показателем группы плацебо, т.е. наблюдаемый гипотензивный эффект был незначительным.

За период наблюдения длительностью в среднем 4,2 года в группе периндоприла частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ОИМ, остановка сердца с успешной реанимацией) была достоверно ниже, чем в группе сравнения (**отношение рисков (ОР)** 20%; **95% доверительный интервал (ДИ)** 9–29%; **NNT (number needed to treat – число больных, которых необходимо лечить)** 53). Наибольшая разница рисков между группой периндоприла и группой плацебо была зафиксирована в отношении развития нефатального ОИМ (ОР 22%; 95% ДИ 10–33%; NNT 74), при этом различия в отношении сердечно-сосудистой смертности (ОР 14%; 95% ДИ 3–28%) не достигли статистической значимости. Кроме того, на фоне лечения периндоприлом отмечалась более низкая частота развития ХСН, требующей госпитализации (ОР 39%; 95% ДИ 17–56%; NNT 153), при этом риск развития инсульта в обеих группах был сопоставим. Выявленный эффект периндоприла имел место как у пациентов с АГ, так и у лиц с нормальным АД [12].

Таким образом, назначение периндоприла больным ИБС достоверно уменьша-

ло риск развития ССО, и этот эффект не зависел от степени снижения АД.

Нельзя забывать о том, что ССО развиваются не только вследствие прогрессирования коронарного атеросклероза, но и в результате поражения сосудов других бассейнов, главным образом церебральных. Рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) было направлено на изучение влияния терапии периндоприлом на риск развития инсульта и других ССО у 6105 больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу, а также транзиторной ишемической атакой в течение предшествующих 5 лет [7, 26, 27]. Схема лечения включала периндоприл в дозе 4 мг в сочетании с 2,5 мг индапамида при необходимости. Средний период наблюдения составил 3,9 года.

Все пациенты в исследовании PROGRESS страдали цереброваскулярными заболеваниями, а ИБС была диагностирована только у 16% пациентов (ОИМ или коронарная реваскуляризация в анамнезе, стенокардия). Исходно среднее САД составило 147 мм рт. ст., при этом у 48% пациентов отмечалось САД >160 мм рт. ст. или диастолическое АД >90 мм рт. ст. [7, 26, 27]. В сравнении с плацебо прием комбинации периндоприла и индапамида привел к снижению АД на 12/5 мм рт. ст., тогда как использование периндоприла в виде монотерапии – на 5/3 мм рт. ст. На протяжении периода наблюдения в группе комбинации периндоприл + индапамид риск развития инсульта и частота развития больших коронарных событий (нефатального ОИМ или сердечно-сосудистой смерти) были ниже, чем в группе плацебо. Выраженность эффекта лечения периндоприлом не зависела от исходного уровня АД.

В исследовании PROGRESS была продемонстрирована эффективность применения периндоприла для профилактики ССО у пациентов не только с коронарным

атеросклерозом, но и с атеросклерозом сосудов головного мозга.

Таким образом, было получено множество доказательств того, что периндоприл обладает способностью снижать риск развития и прогрессирования ССЗ. Вероятнее всего, эти результаты являются следствием наличия у молекулы периндоприла дополнительных свойств и эффектов.

В экспериментальных моделях на животных, а также у людей было показано, что периндоприл уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции и замедляет ремоделирование ЛЖ после ОИМ [7, 17, 30]. Наряду с этим комбинация периндоприл + индапамид уменьшает ригидность стенок артерий, улучшает прохождение пульсовой волны и способствует уменьшению массы миокарда ЛЖ у больных АГ, а также снижает выраженность альбуминурии у пациентов с СД [6, 13, 22]. В популяции исследования ASCOT амлодипин + периндоприл в большей степени, чем атенолол, снижали центральное пульсовое давление, что отражает увеличение комплаентности аорты [8].

Очевидно, что дополнительные эффекты периндоприла вносят свой вклад в уменьшение сердечно-сосудистого риска, но остается неясным, оказываются ли они важнее адекватного гипотензивного эффекта. Анализ данных, полученных в исследовании EUROPA, позволил сделать предположение, что зафиксированное уменьшение частоты ССО на фоне приема периндоприла было более значительным, чем можно было бы прогнозировать, учитывая небольшое снижение АД (в среднем на 5/2 мм рт. ст.), что может быть связано с антиатеросклеротическим эффектом ИАПФ. В противоположность этому, в исследовании PROGRESS снижение АД было основным фактором уменьшения сердечно-сосудистого риска, а наиболее выраженное снижение АД и риска ССО было зарегистрировано в группе периндоприла в

комбинации с индапамидом, а не в группе монотерапии периндоприлом.

Подробный анализ взаимосвязи профилактических свойств терапии в отношении ССО и ее гипотензивной эффективности в исследовании ASCOT-BPLA подтверждает гипотезу о том, что предотвращение ССО на фоне терапии комбинацией амлодипин + периндоприл было достигнуто не за счет снижения АД, а за счет дополнительных эффектов конкретных препаратов. Так, у пациентов в группе с этой схемой лечения наблюдалось не только снижение АД, но и снижение массы тела, повышение уровня липопротеидов высокой плотности, снижение уровня триглицеридов, креатинина и глюкозы натощак [25]. Все эти показатели являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых событий. При анализе каждого показателя в отдельности и его влияния на частоту ССО в обеих группах было выявлено, что уровень липопротеидов высокой плотности был в большей степени сопряжен с различием в частоте коронарных событий, тогда как АД было критичным в отношении риска развития инсульта. При проведении анализа данных исследования только с учетом гипотензивного эффекта двух режимов лечения частота ССО в каждой группе несколько изменилась, но различия остались статистически значимыми.

Важной особенностью терапии ИАПФ является уменьшение частоты развития СД [11, 19, 20]. Неизвестно, насколько выра-

жен этот эффект именно у периндоприла. Более того, его сочетание с индапамидом потенциально может снизить эту способность.

Таким образом, назначение периндоприла пациентам с ИБС приводит к уменьшению риска развития ССО. При этом, как показали результаты исследования EUROPA, наибольшего эффекта удается добиться при использовании дозы 8 мг в сравнении с дозой 4 мг. Достижимый протективный эффект в большей степени связан со снижением АД, а также с дополнительным действием на факторы риска. На российском рынке периндоприл уже долгое время успешно представлен препаратом Престариум А; его формула содержит также аргининовую соль, которая увеличивает стабильность молекулы периндоприла. Высокая стабильность вещества предотвращает его частичное разрушение в неблагоприятных условиях среды и образование токсичных продуктов деградации, что повышает эффективность и безопасность Престариума А. За счет дополнительного компонента стандартные дозы Престариума А составляют 5 и 10 мг. Применение Престариума А в дозе 10 мг у пациентов с ИБС служит дополнительным уровнем защиты от развития ССО.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease: the Improvement of Prognosis is Possible

A.V. Melekhov and E.E. Ryazantseva

Arterial hypertension is the most common cardiovascular disease in Russia and is often combined with ischemic heart disease. The treatment of such patients should reduce symptoms and improve prognosis of cardiovascular diseases. ACE inhibitor perindopril has not only hypotensive effect, but also some additional effects. Large-scale randomized studies showed that perindopril improved the prognosis of patients with ischemic heart disease regardless of degree of blood pressure reduction.

*Key words:* arterial hypertension, ischemic heart disease, cardiovascular risk, hypotensive therapy, perindopril.