

Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов: данные доказательной медицины при сочетанной сердечно-сосудистой патологии (часть 1)

Л.С. Коростовцева, Н.Э. Звартау, А.О. Конради

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Коростовцева Л.С. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Звартау Н.Э. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и лечения артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова, заместитель директора по научной работе ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, научно-исследовательский отдел артериальной гипертензии, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7 (812) 702–68–10. E-mail: korostovtseva@almazovcentre.ru (Коростовцева Людмила Сергеевна).

Резюме

В статье приводятся подходы к выбору антигипертензивного препарата у лиц с артериальной гипертензией и сочетанной сердечно-сосудистой патологией на основании рекомендаций мировых медицинских сообществ — Объединенного национального комитета США, Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии, Американского и Международного обществ по артериальной гипертензии.

Ключевые слова: рекомендации, коморбидные состояния, антигипертензивная терапия.

The choice of the antihypertensive drug in special conditions: evidence-based data in co-morbid cardiovascular diseases

L.S. Korostovtseva, N.E. Zvartau, A.O. Konradi

Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: +7 (812) 702–68–10. E-mail: korostovtseva@almazovcentre.ru (Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, a Researcher at the Sleep Medicine Laboratory of the Hypertension Research Department at the Almazov Medical Research Centre).

Abstract

The article reviews the main approaches to the choice of the antihypertensive drug in cardiovascular co-morbidities based on the data from the worldwide guidelines by the Joint National Committee of the USA, European Society of Cardiology / European Society of Hypertension, American Society of Hypertension / International Society of Hypertension.

Key words: guidelines, co-morbidity, antihypertensive treatment.

Статья поступила в редакцию 17.06.14 и принята к печати 25.06.14.

Введение

В 2013 году на обсуждение мирового медицинского сообщества были представлены рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертензией, подготовленные американскими (Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee, JNC 8) и европейскими (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension, ESH/ESC) экспертами. В 2014 году список дополнило руководство, созданное совместно Американским и Международным обществами по артериальной гипертензии (Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension, ASH/ISH) [1–3]. Несмотря на общие тенденции и сходство во взглядах на рассматриваемую проблему, между различными сообществами существует ряд значимых отличий в подходах к выбору антигипертензивных препаратов, когда уже принято решение о начале медикаментозной терапии.

Так, американские специалисты утверждают, что в общей популяции (не афроамериканское население), включая лиц с сахарным диабетом, медикаментозное лечение артериальной гипертензии необходимо начинать с использования следующих препаратов: тиазидоподобного диуретика, блокатора кальциевых каналов, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА), с учетом их сопоставимой эффективности в отношении жестких конечных точек (общей смертности и заболеваемости сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными заболеваниями и патологиями почек). В афроамериканской популяции стартовая терапия должна включать тиазидоподобный диуретик и блокатор кальциевых каналов.

Эксперты ASH/ISH обращают внимание на то, что выбор конкретного антигипертензивного препарата обусловлен несколькими факторами, включая расовую принадлежность и возраст. Также и при коморбидных состояниях некоторые классы препаратов могут иметь ряд преимуществ; эти особенности более подробно рассмотрены в рекомендациях Европейского общества кардиологов. В настоящем беглом обзоре подходов к выбору антигипертензивного препарата не рассматриваются вопросы лечения резистентной и вторичной артериальной гипертензии, что требует отдельного детального обсуждения [4, 5].

Гипертрофия левого желудочка

Наиболее эффективными антигипертензивными препаратами в отношении регрессии гипертрофии

левого желудочка (ГЛЖ) являются иАПФ [6]. Обратному развитию ГЛЖ также способствуют антагонисты кальция и препараты центрального действия, из которых наиболее обоснованно назначение агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов — моксонидина и рилменидина. Бета-блокаторы менее эффективны с точки зрения профилактики ГЛЖ, хотя эффект в большей мере связан со степенью снижения артериального давления (АД), а не с классом применяемых препаратов [2, 7].

Ишемическая болезнь сердца

При стабильном течении ишемической болезни сердца (ИБС) возможно применение антигипертензивных препаратов любых классов [2, 8]. Однако при клинически выраженной стенокардии предпочтение следует отдавать бета-блокаторам и антагонистам кальция. В то же время при вазоспастической стенокардии назначение бета-блокаторов противопоказано. Исключение составляет небиволол, обладающий вазодилатирующим свойством.

В раннем периоде после перенесенного инфаркта миокарда (и остром коронарном синдроме) назначение бета-блокаторов [8] и ИАПФ также имеет преимущества [2, 9, 10], но нежелательно назначение альфа-блокаторов из-за риска резкого снижения АД и гипоперфузии миокарда; также противопоказано применение короткодействующих антагонистов кальция (нифедипин).

Эксперты ASH/ISH предлагают алгоритм, согласно которому в качестве терапии первого ряда при симптомной ИБС следует назначать бета-блокатор в сочетании с блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ИАПФ или БРА, а при необходимости усиления терапии добавлять блокатор кальциевых каналов или тиазидный диуретик. Препараты всех четырех классов могут быть назначены при недостижении контроля АД (< 140/90 мм рт. ст.) на трехкомпонентной терапии [3].

Хроническая сердечная недостаточность

Лечение артериальной гипертензии и контроль АД с помощью любых разрешенных антигипертензивных препаратов, и прежде всего блокаторов РААС и диуретиков, является эффективным способом профилактики развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [11–14], и в этом мнения экспертов совпадают во всем мире. Однако при наличии клинических симптомов ХСН со сниженной фракцией выброса чрезмерное снижение АД нецелесообразно, так как ассоциировано с более высоким риском неблагоприятных исходов [15]. Согласно мнению европейских экспертов, в данной ситуации предпочтительнее применять ИАПФ (или

БРА при их непереносимости), бета-блокаторы, диуретики, в том числе антагонисты альдостерона.

В то же время эксперты JNC 8 сходятся в том, что при клинических проявлениях ХСН у лиц с АГ предпочтение стоит отдавать тиазидоподобным диуретикам, а далее — ИАПФ, которые превосходят блокаторы кальциевых каналов по эффективности и улучшению прогноза у этих больных. В качестве стартовой терапии у лиц с артериальной гипертензией и ХСН американские эксперты не рекомендуют назначать бета-блокаторы [1].

Наиболее жесткую позицию занимают эксперты AHA/ASH, настаивающие на необходимости назначения всем пациентам с клинически выраженной ХСН независимо от уровня АД комбинированной терапии, включающей БРА или ИАПФ, бета-блокатор, диуретик и антагонист альдостерона (спиронолактон); при необходимости для достижения контроля АД может быть добавлен блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда [3].

Доказательная база по антигипертензивной терапии при сочетании АГ и *диастолической дисфункции* ограничена, однако, согласно ряду исследований, предпочтение следует отдавать блокаторам медленных кальциевых каналов [2].

Нарушения ритма и проводимости сердца Фибрилляция предсердий

С целью первичной профилактики развития фибрилляции предсердий (ФП) у лиц с артериальной гипертензией наиболее целесообразно назначение блокаторов РААС — БРА и ИАПФ [16–20]. При ФП со склонностью к тахисистолии препаратами выбора являются бета-блокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция (группы фенилалкиламинов и бензотиазепинов) [21].

При *брадикардии и предрасположенности к ней*, при *нарушениях проводимости сердца* следует избегать назначения бета-блокаторов и блокаторов медленных кальциевых каналов группы фенилалкиламинов (верапамил) и бензотиазепинов (дилтиазем), в то же время применение производных дигидропиридина является оправданным. При брадикардии с осторожностью следует назначать препараты центрального действия.

При синдроме слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокаде II–III степени противопоказано назначение производных фенилалкиламина и бензотиазепина, бета-блокаторов, препаратов центрального действия [2].

Пороки сердца

При сочетании артериальной гипертензии и *стеноза устья аорты*, при выраженном *стенозе аортального клапана* противопоказано назначение антагонистов кальция группы дигидропиридинов,

альфа-адреноблокаторов (назначения последних следует избегать и при выраженном митральном стенозе). С осторожностью при указанных состояниях следует назначать и блокаторы РААС (ИАПФ и БРА), которые могут привести к выраженной артериальной гипотензии вследствие вазодилатации при фиксированном минутном объеме крови. Если все-таки применение ИАПФ или БРА необходимо, назначать препараты следует с очень малых доз с постепенной титрацией, под контролем АД и градиента давления на аортальном клапане. Такого же подхода следует придерживаться и при необходимости назначения диуретиков и бета-блокаторов пациентам с сочетанием артериальной гипертензии и аортального стеноза.

При *аортальной недостаточности* при наличии артериальной гипертензии возможно применение ИАПФ (или БРА) и бета-блокаторов.

При сочетании артериальной гипертензии и митрального стеноза целесообразно назначение бета-блокаторов и антагонистов кальция производных фенилалкиламина и бензотиазепина, диуретиков, с осторожностью можно назначать ИАПФ и БРА.

При *недостаточности митрального клапана* и повышении АД могут применяться ИАПФ (особенно при наличии признаков ХСН), антагонисты альдостерона, а при тахикардии с осторожностью можно назначать бета-блокаторы [22].

Кардиомиопатии

При гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выходного тракта левого желудочка в сочетании с артериальной гипертензией возможно применение бета-блокаторов, антагонистов кальция группы фенилалкиламина (верапамил), диуретиков. С осторожностью можно применять ИАПФ или БРА (однако их назначение является обязательным при появлении симптомов ХСН) [23].

При наличии повышенного АД у лиц с *дилатационной кардиомиопатией* оправданно назначение блокаторов РААС (ИАПФ, БРА), диуретиков и с осторожностью бета-блокаторов, в то время как антагонисты кальция не показаны. В случае рестриктивной кардиомиопатии целесообразно осторожное назначение диуретиков, ИАПФ (или БРА) и антагонистов кальция.

Ортостатическая артериальная гипотензия

При склонности к ортостатической гипотензии следует избегать назначения диуретиков, препаратов с вазодилатирующими свойствами, антагонистов кальция; противопоказано назначение альфа-адреноблокаторов [24]. Исходя из результатов последних исследований, у этой категории пациентов с АГ предпочтение следует отдавать блокаторам РААС (ИАПФ или БРА), начиная лече-

ние с небольших доз с постепенной титрацией, хотя данный вопрос требует дальнейшего изучения [25, 26]. Возможно назначение короткодействующих антигипертензивных препаратов перед сном, что может быть целесообразным у лиц с повышением АД преимущественно в положении лежа [26].

Поражение аорты и периферических сосудов

У лиц с соединительнотканными дисплазиями и аневризмой аорты при сочетании с артериальной гипертензией показано применение бета-блокаторов, способствующих замедлению расширения аорты. Меньше данных получено в пользу применения ИАПФ.

В случае диссекции аорты необходим жесткий контроль АД с поддержанием систолического АД на уровне 100–120 мм рт. ст., с этой целью обоснованно применение бета-блокаторов, антагонистов кальция, в особых случаях — внутривенное введение нитропруссид натрия [23].

При наличии признаков *атеросклероза брахиоцефальных сосудов* преимущество в отношении замедления прогрессирования поражения имеют блокаторы кальциевых каналов, а также ИАПФ, по сравнению с диуретиками и бета-блокаторами, однако снижение и контроль АД обладает наибольшим эффектом.

Последнее утверждение является верным и в отношении *повышенной жесткости сосудистой стенки* (как признака поражения крупных артерий), хотя и получены данные о большем снижении скорости распространения пульсовой волны на фоне приема блокаторов РААС (ИАПФ или БРА).

Контроль АД в большей степени, нежели выбор антигипертензивного препарата, важен и при *поражении артерий нижних конечностей*. Применение ИАПФ ассоциировано с более выраженным снижением АД и с лучшим прогнозом у этой группы больных. В то же время, согласно заключению европейских экспертов, пациентам с атеросклерозом сосудов нижних конечностей возможно назначение и бета-блокаторов, так как по последним данным ухудшения течения заболевания при их приеме отмечено не было.

В заключение следует сказать, что в арсенале современного врача имеются антигипертензивные препараты пяти основных классов, которые в большинстве случаев могут рассматриваться наравне при условии достижения целевого уровня АД. Однако ряд клинических ситуаций обуславливает более направленный выбор препарата, обоснованный патогенезом коморбидного состояния или дополнительными свойствами лекарственного средства.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2014. Vol. 311, № 5. — P. 507–520. doi:10.1001/jama.2013.284427
2. Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American society of hypertension and the International society of hypertension // *J. Hypertens.* — 2014. — Vol. 32, № 1. — P. 3–15.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC 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) // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 281–357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
4. Баранова Е.И. Лечение артериальной гипертензии в особых группах пациентов (рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2013 года Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов) // *Артериальная гипертензия.* — 2014. — Т. 20, № 1. — С. 38–44. / Baranova E.I. Treatment strategies of arterial hypertension in special conditions (2013 European Society of Hypertension and European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension) // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2014. — Vol. 20, № 1. — P. 38–44 [Russian].
5. Котовская Ю.В., Кравцова О.А., Павлова Е.А. Новое в терапевтических стратегиях // *Артериальная гипертензия.* — 2014. — Т. 20, № 1. — С. 27–33. / Kotovskaya Y.V., Kravtsova O.V., Pavlova E.A. Novel therapeutic strategies // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2014. — Vol. 20, № 1. — P. 27–33 [Russian].
6. Fagard R.H., Celis H., Thijs L., Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54, № 5. — P. 1084–1091.
7. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108, № 6. — P. 684–690.
8. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *Br. Med. J.* — 2009. — Vol. 338. — P. b1665.
9. Borghi C., Bacchelli S., Degli Esposti D., Bignamini A., Magnani B., Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of myocardial infarction long term evaluation // *Am. J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 12. — P. 665–672.
10. Gustafsson F., Kober L., Torp-Pedersen C. et al. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19, № 4. — P. 588–594.
11. 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, № 18. — P. 1887–1898.

12. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 12. — P. 1225–1237.
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively- designed overviews of randomised trials // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362, № 9246. — P. 1527–1535.
14. Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372, № 9644. — P. 1174–1183.
15. Raphael C.E., Whinnett Z.I., Davies J.E. et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure // *Heart.* — 2009. — Vol. 95, № 1. — P. 56–62.
16. Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared with atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45, № 5. — P. 712–719.
17. Vermees E., Tardif J.C., Bourassa M.G. et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107, № 23. — P. 2926–2931.
18. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S., McInnes G.T., Zanchetti A., Hua T.A. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 3. — P. 403–411.
19. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345, № 23. — P. 1667–1675.
20. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program // *Am. Heart J.* — 2006. — Vol. 152, № 1. — P. 86–92.
21. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33, № 21. — P. 2719–3274.
22. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 2451–2496.
23. ACC/ESC Expert consensus document American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24, № 21. — P. 1965–1991.
24. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope — update 2004. The Task force on syncope, European Society of Cardiology // *Europace.* — 2004. — Vol. 6, № 6. — P. 467–537.
25. Wong A.K., Lord S.R., Sturnieks D.L., Delbaere K., Trolor J.N., Close J.C. Angiotensin system-blocking medications are associated with fewer falls over 12 months in community dwelling older people // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2013. — Vol. 61, № 5. — P. 776–781.
26. Shibus C., Lipsitz L.A., Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* — 2013. — Vol. 15, № 3. — P. 147–153.