

КОМБИНИРОВАННАЯ ГИПОТЕНЗИВНАЯ И АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ПОЗИЦИЙ ОРГАНОПРОТЕКЦИИ

Болезни пожилого возраста составляют основную часть всех сердечно-сосудистых заболеваний.

В возрасте 55—64 лет артериальная гипертония выявляется более чем у 50%, а старше 65 лет — почти у 70% женщин. В настоящее время доказано, что поражение органов-мишеней обусловлено не только уровнем артериального давления, но и рядом факторов и пусковых механизмов процессов ремоделирования на тканевом уровне, начиная с дебюта артериальной гипертонии. Достижение целевого артериального давления не всегда улучшает качество жизни у пожилых людей, которым в силу различных инволютивных изменений трудно приспосабливаться к нормальным цифрам артериального давления. Широкий выбор на рынке лекарств ставит перед клиницистами задачу тщательного подхода к подбору терапии, основываясь на принципах безопасного и эффективного лечения. Большинство современных препаратов способно снизить артериальное давление, в то же время даже внутри одного класса фармакологические свойства имеют различия, тем самым позволяя подбирать оптимальные комбинации препаратов с позиций органопротекции.

Ключевые слова: артериальная гипертония, пожилой возраст, антигипертензивные препараты, органопротекция

Болезни пожилого возраста составляют основную часть всех сердечно-сосудистых заболеваний. У 2 из 3 пациентов имеется артериальная гипертония (АГ), которая либо сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС), либо готовит почву для ее дальнейшего развития. В возрасте 55—64 лет АГ выявляется более чем у 50%, а старше 65 лет — почти у 70% женщин. Мужчины к этому возрасту успевают приобрести такие болезни, как инфаркт миокарда,

■ Установлено, что регресс симптомов поражения органов-мишеней, эндотелиальной дисфункции и структурных изменений сосудов, а также когнитивных изменений сопровождается уменьшением частоты сердечно-сосудистых осложнений и улучшением прогноза жизни пациентов с АГ.

стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей или поражение сонных артерий. Количество инсультов возрастает в 2 раза каждые 10 лет после 55-летнего возраста как среди мужчин, так и среди женщин. У лиц старше 80 лет риск ишемического инсульта в 30 раз выше, чем у 50-летних.

Мультифокальный атеросклероз является ведущим в патогенезе поражения различных сосудистых бассейнов, что все чаще наблюдается у лиц старше 60 лет. По различным данным, более 10% больных, которым показано аортокоронарное шунтирование, имеют значимое поражение сонных артерий. При этом у 50% пациентов, направленных на операцию по поводу стеноза сонных артерий, выявляется сопутствующая коронарная патология. В настоящее время доказано, что поражение органов-мишеней обусловлено не только уровнем артериального давления (АД), а рядом факторов и пусковых механизмов процессов ремоделирования на тканевом уровне, начиная с дебюта АГ. Достижение целевого АД не всегда улучшает качество жизни у пожилых людей, которым в силу различных инволютивных изменений трудно приспосабливаться к нормальным цифрам АД. Нередко от пациентов приходится слышать жалобы на плохое самочувствие при стабилизации АД и отмечать улучшение при нормализации до привычных цифр. Широкий выбор на рынке лекарств ставит перед клиницистами задачу тщательного подхода к подбору терапии, основываясь на принципах безопасного и эффективного лечения. Большинство современных препаратов способно снизить АД, в то же время даже внутри одного класса фармакологические свойства имеют различия, тем самым позволяя подбирать оптимальные комбинации препаратов с позиций органопротекции.

Установлено, что регресс симптомов поражения органов-мишеней (табл. 1), эндотелиальной дисфункции

и структурных изменений сосудов, а также когнитивных изменений сопровождается уменьшением частоты сердечно-сосудистых осложнений и улучшением прогноза жизни пациентов с АГ. Необходимо учитывать также ИСАГ, чрезвычайно распространенную в популяции пожилого возраста. При ИСАГ магистральные сосуды утрачивают одну из ключевых функций — погашение пульсовых колебаний, связанных с циклической деятельностью сердца. В результате волна отражения из диастолы перемещается в систолу и это приводит к увеличению возврата крови к сердцу с ускоренным развитием гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и/или застойной сердечной недостаточности. Снижение чувствительности барорецепторов, количества и реактивности β_2 -рецепторов, опосредующих вазодилатацию, наряду с задержкой натрия и воды, ведет к усилению вазоконстрикции и повышению периферического сосудистого сопротивления. Снижается церебральный и мышечный кровоток, сердечный выброс на фоне увеличения массы ЛЖ и объема предсердий. С возрастом изменяется чувствительность сосудистой стенки к влиянию ренин-ангиотензинной системы, которое происходит параллельно уменьшению продукции предсердного натрийуретического гормона, снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Эти факторы определяют высокую чувствительность к соли пожилых больных с АГ и способствуют внутриклеточному накоплению ионов натрия. С наибольшей частотой задержка натрия выявляется при низкорениновой АГ, чаще наблюдаемой в пожилом возрасте.

Для пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска, страдающих СД, хронической сердечной недостаточностью, перенесших ИМ, препаратами первой линии являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В настоящее время в контролируемых исследованиях доказано органопротективное действие для 3 представителей этой группы — эналаприла, лизиноприла,

раминприла. Улучшение диастолической функции, снижение массы миокарда сопровождалось достоверным снижением риска острых сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности. Одним из эффективных ИАПФ является также зофеноприл, препарат с высокой липофильностью, что обеспечивает его быстрое проникновение в ткани и в

■ *Терапия диуретиками пожилых больных является необходимой, патогенетически оправданной и проверенной временем, несмотря на появление новых современных лекарственных средств.*

большей степени подавление РААС. По данным литературы, антигипертензивная эффективность зофеноприла у лиц пожилого возраста была сопоставима с действием лизиноприла. В ходе нескольких исследований SMILE выявлено также достоверное снижение эпизодов ишемии, повторного ИМ и риска смерти. Однако при низком уровне ренина в плазме, как уже было отмечено, действие ИАПФ может быть малоэффективно, в таких случаях наиболее предпочтительной является комбинация ИАПФ с диуретиками, которые повышают активность РААС. Большинство исследований комбинированной терапии включали в себя пациентов, принимавших гидрохлортиазид. В частности, при изучении зофеноприла с низкой дозой гидрохлортиазида выявлено потенцирование эффекта и достоверно большее снижение АД.

Альтернативой использованию ИАПФ являются блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), которые все прочнее завоевывают позиции на фармацевтическом рынке. До сих пор остается открытым вопрос: что же лучше — ИАПФ или сартаны, которому посвящены многочисленные иссле-

Таблица 1. Поражение органов-мишеней при АГ

Орган-мишень	Признаки	Осложнения
Сердце	ЭКГ- и ЭхоКГ-признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, увеличение массы миокарда (концентрическая → эксцентрическая ГЛЖ)	– ИБС. – Сердечная недостаточность. – Нарушения ритма. – Внезапная смерть
Почки	Нефроангиосклероз. Микроальбуминурия (30—300 мл/сут экскреция альбумина). Протеинурия (> 300 мл/сут)	– Первично-сморщенная почка. – Хроническая почечная недостаточность
Сосуды головного мозга	Микроангиопатии → дисциркуляторная энцефалопатия. Множественные лакунарные инфаркты мозга по КТ, увеличение ТИМ (толщины интимомедиа по данным дуплексного сканирования сонных артерий)	– Транзиторная ишемическая атака. – Инсульт. – Сосудистая деменция
Аорта. Периферические сосуды	Эндотелиальная дисфункция → атеросклероз, формирование аневризм. Симптомы перемежающейся хромоты при поражении артерий н/к	– Хроническая артериальная недостаточность сосудов н/к. – Расслаивающие аневризмы. – Ишемические осложнения, тромбоз аневризм брюшного отдела аорты

дования и конференции. Однозначно можно ответить: лучше то, что лучше для больного. Если у больного эффективна терапия препаратом ИАПФ, надо ее продолжать при отсутствии противопоказаний и побочных эффектов. Чаще всего замена ИАПФ на сартаны происходит при наличии у пациента кашля. В связи с чем первым показанием для назначения БРА является непереносимость ИАПФ. А дальше можно выбирать из всего многообразия семейства сартанов. Наиболее изученным и широко используемым является лозартан, синтезированный в 1988 г. Но следует также отметить особенности группы, особенно препаратов нового поколения. Например, описаны органопротективные свойства валсартана в отношении благоприятного влияния на эластические свойства аортальной стенки с одновременным снижением ее жесткости. Применение валсартана в комбинации с антагонистами кальция (АК) дигидропиридины и диуретиками уменьшает вероятность мозгового инсульта и транзиторной ишемической атаки на 40%, также на фоне терапии снизилось число госпитализаций по поводу стенокардии и хронической сердечной недостаточности. Наибольшим индексом липофильности и периодом полувыведения обладает телмисартан, в исследовании TRANSCEND препарат показал хорошую способность к снижению риска развития СД и преимущества по сравнению с другими сартанами по улучшению липидного и углеводного обмена. Однако телмисартан не снижал основной исследуемый показатель — количество летальных исходов от

сердечно-сосудистых осложнений и инфаркта миокарда. Другой представитель группы — кандесартан в исследовании CHARM у больных с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией ЛЖ продемонстрировал улучшение клинической симптоматики, сокращение частоты госпитализации и уменьшение общей и сердечно-сосудистой смертности на 12 и 16% соответственно.

Терапия диуретиками пожилых больных является необходимой, патогенетически оправданной и проверенной временем, несмотря на появление новых современных лекарственных средств. В отношении безопасности класса диуретиков у пожилых пациентов с сочетанной патологией данные противоречивы. Вроде бы малые дозы препаратов снижают частоту побочных реакций, однако и эффективность иногда бывает недостаточной. В этой связи интерес представляют данные по изучению петлевого диуретика торасемида. Благоприятный фармакокинетический профиль и двойной путь выведения позволяют избежать нежелательных эффектов, свойственных другим диуретикам,

■ **Торасемид пролонгированного действия (препарат Бритомар) обеспечивает постепенное высвобождение активного вещества, позволяет улучшить качество жизни пациентов благодаря отсутствию императивных позывов без ограничений повседневной активности, а также снижает риск ортостатических реакций, что немаловажно в пожилом возрасте.**

Таблица 2. Выбор рациональной комбинации препаратов при АГ в разных клинических ситуациях (в свете рекомендаций РМОАГ/ВНОК 2010)

Поражение органов-мишеней

ГЛЖ	БРА/ИАПФ + ТД и/или АК
МАУ	БРА/ИАПФ + ТД
Протеинурия	БРА/ИАПФ + ТД и/или АК + ТД
Эндотелиальная дисфункция. Атеросклероз	БРА/ИАПФ + АК

Ассоциированные клинические состояния

Постинфарктный кардиосклероз	БАБ + БРА/ИАПФ или БАБ + АК
Перенесенное ОНМК	АК + БРА/ИАПФ, БРА/ИАПФ/АК + ТД
Сахарный диабет	БРА/ИАПФ + АК, БАБ (бисопролол, небиволол, карведилол)
Сердечная недостаточность	БРА/ИАПФ + ТД/ПД, БАБ + ТД/ПД, АК
Заболевания периферических артерий	АК + БРА/ИАПФ

Сопутствующие заболевания

ХОБЛ	БРА + АК, БАБ по показаниям (бисопролол, небиволол)
Подагра	АК (дигидропиридины) + БРА/АПФ

таких как гипокалиемия, гиперурикемия, влияние на липидный профиль и клиренс креатинина. Имеются данные о прямом вазодилатирующем действии торасемида за счет механизмов стимуляции оксида азота и блокады одного из вазоконстрикторных агентов — эндотелина-1. Ширина диапазона терапевтической дозы от 2,5 до 20 мг позволяет максимально эффективно подобрать необходимую лекарственную схему при различных клинических состояниях. В частности, показано снижение диастолического АД менее 90 мм рт. ст. у пациентов с ГБ при использовании дозы 10 мг за период лечения от 4 до 6 недель. Добавление торасемида к терапии сартанами у больных с АГ, СД 2-го типа и диабетической нефропатией способствовало усилению гипотензивного эффекта при отсутствии влияния на метаболический профиль. Представляют интерес данные многоцентрового исследования о влиянии торасемида на пульсовое АД — независимый предиктор сердечно-сосудистого риска. Через 6 месяцев лечения произошло значимое снижение пульсового давления, причем у пациентов старшего возраста данный эффект был выражен сильнее. В одной из работ отечественных авторов проведено изучение торасемида у женщин в период постменопаузы. На фоне лечения торасемидом в дозе 2,5–5 мг достигнуто постепенное, без выра-

женного диуретического эффекта, снижение АД. За 12 недель лечения препарат не вызывал выраженного пикового снижения АД. В большинстве исследований торасемид не уступал по эффективности гидрохлортиазиду или превосходил его при значительно лучшей переносимости. Также, согласно имеющимся данным, терапия торасемидом приводит к улучшению диастолической функции ЛЖ и замедлению процессов ремоделирования. В настоящее время приоритетным направлением является использование пролонгированных форм препаратов. Торасемид пролонгированного действия (препарат Бритомар) обеспечивает постепенное высвобождение активного вещества, позволяет улучшить качество жизни пациентов благодаря отсутствию императивных позывов без ограничений повседневной активности, а также снижает риск ортостатических реакций, что немаловажно в пожилом возрасте. Постепенное поступление в кровоток позволяет избежать колебаний концентрации торасемида, благодаря чему эффект препарата сохраняется дольше.

β-блокаторы (БАБ) традиционно считаются препаратами выбора у пациентов с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом, преимущественно молодого возраста. Применение их у пожилых больных ограничивается рядом нежелательных метаболических эффектов при сопутствующем СД, атеросклерозе артерий нижних конечностей и ХОБЛ. Принято считать, что лечение БАБ не вызывает выраженного регресса гипертрофии миокарда ЛЖ, сравни-

мого с влиянием ИАПФ и АК. Следует отметить, чем отличаются механизмы уменьшения гипертрофии ЛЖ при приеме БАБ. За счет уменьшения гиперкатехоламинемии, гиперсимпатикотонии и снижения симпатических влияний на

■ В настоящее время с появлением высокоселективных препаратов, таких как бисопролол и небиволол, расширились показания к применению БАБ у больных с полиорганной патологией.

сердце происходит ограничение свободнорадикальных процессов, а урежение ЧСС уменьшает диастолическое напряжение миокарда. Кроме того, контроль электрической нестабильности миокарда способны обеспечить только БАБ, для которых абсолютным доказанным является снижение сердечно-сосудистой смертности. Однако после исследования ASCOT, в котором применение атенолола привело к ухудшению основных изучаемых явлений, в частности общей смертности и числа инсультов, преимущества БАБ оказались под сомнением. В настоящее время с появлением высокоселективных препаратов, таких как бисопролол и небиволол, расширились показания к применению БАБ у больных с полиорганной патологией. В

Конкор®
бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

Сделай первый шаг к кардиопротекции



Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН

Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹

Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}

Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴



Сокращенная информация по назначению: Конкор®/бисопролол. Регистрационный номер: П N012963/01. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество – бисопролола фумарат (2:1) – 5 мг. Дозировки: 2,5 мг*; 5 мг; 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа и свойства:** бета1-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия), хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **Способ применения и дозы:** Конкор® следует принимать один раз в сутки. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **Побочные действия:** возможно развитие головокружения, головной боли, депрессии, бессонницы, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН, нарушение AV-проводимости; ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, диарея, запор, мышечная слабость, судороги мышц, бронхоспазм, реакции гиперчувствительности. **Особые указания:** лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. При прекращении лечения дозу следует снижать постепенно. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13. 2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986;8(suppl 11):96-9. 3. Van de Ven L. et al. VASA 1994; 23(4): 357-362. 4. Инструкция по применению.

На правах рекламы. Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Сокращенная информация в инструкции по применению. Дата выпуска рекламы: октябрь 2012

000 «Никомед Дистрибушн Сентра»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625; www.bisoprolol.ru; www.nycomed.ru.

Takeda **NYCOMED**
Nycomed: a Takeda Company

частности, было показано, что бисопролол (препарат Конкор) при наличии сопутствующего СД не оказывает негативных эффектов ни на чувствительность к инсулину, ни на метаболизм глюкозы. Способность бисопролола вызывать обратное развитие ГЛЖ оказалась сравнимой с эффектами ингибиторов АПФ: на фоне лечения бисопрололом в течение 6 месяцев регресс ГЛЖ выявлен у 11% пациентов по сравнению с 7% в группе эналаприла. Причем

■ Совместное применение АК с БАБ является предпочтительным у больных с АГ и стабильной гипертензией, позволяя потенцировать и взаимодополнять действие друг друга и нивелировать нежелательные побочные эффекты.

на 10–14% гипертрофия ЛЖ уменьшалась в основном вследствие стабилизации АД. Бисопролол улучшает церебральную перфузию у больных с АГ. Селективные β -блокаторы, в отличие от неселективных, не оказывают клинически значимого влияния на параметры функции внешнего дыхания. Конкор, являясь на сегодняшний день самым кардиоселективным β -блокатором, не изменяет сопротивления дыхательных путей и не влияет на объем форсированного выдоха за 1 с у больных с хроническим обструктивным бронхитом. Еще одним нежелательным побочным эффектом БАБ является повышение периферического сосудистого сопротивления. Терапевтические возможности β -блокатора небиволола позволяют избежать этого благодаря выраженным вазодилатирующим свойствам за счет стимуляции образования оксида азота в сосудистой стенке. На фоне терапии небивололом сосудистое сопротивление снижается, уменьшается скорость пульсовой волны, что может свидетельствовать о снижении жесткости сосудистой стенки, что особенно важно для пожилого возраста. Так же как и бисопролол, небиволол обладает метаболической нейтральностью и не снижает чувствительность к инсулину. В исследовании SENIORS на фоне лечения небивололом отмечено уменьшение случаев сердечно-сосудистой смертности и снижение числа госпитализаций у пожилых больных с ХСН. Еще одним представителем β -блокаторов, нашедшим свое обоснованное применение, является карведилол, эффективность которого доказана в ряде многоцентровых исследований. Особенностью карведилола является его неселективность и конкурентный антагонизм в отношении α_1 -адренорецепторов. Благодаря этому достигается сосудорасширяющий и вазодилатирующий эффект, способность улучшать периферическую микроциркуляцию и эндотелиальную функцию. Карведилолу следует отдавать предпочтение при наличии у больного застойной сердечной недостаточности,

а также СД, т. к. он является третьим β -блокатором, не влияющим на углеводный обмен и инсулинорезистентность. На фоне лечения карведилолом не было отмечено ортостатической (старческой) гипотонии, чему способствует возможность подбора дозы путем титрования.

Группа АК имеет широкий спектр применения благодаря особенностям фармакодинамики и гемодинамическим эффектам. Действие АК распространяется на различные физиологические процессы, в т. ч. на автоматизм синусового узла, возбудимость, проводимость и сократимость миокарда. В клинической практике нашло широкое применение кардиотропное и вазоселективное действие АК. Пожилой возраст рассматривается как одно из показаний к назначению дигидропиридиновых АК, эффективность которых продемонстрирована в многоцентровых контролируемых исследованиях (STONE, STOP-Hypertension-2, SYST-EUR, SHELL, INSIGHT, PREVENT). АК уменьшают выраженность стимулирующего влияния ангиотензина II на секрецию альдостерона. Одним из интересных перспективных аспектов является влияние АК на процессы атерогенеза в соответствии с данными об антиоксидантной активности и индукции внутриклеточного обмена липидов. Кроме того, реализации вышеуказанных клинических эффектов АК способствуют дополнительные фармакологические свойства, такие как способность вызывать регресс ГЛЖ, нефропротективное действие за счет снижения почечного перфузионного давления, антиагрегантное действие и улучшение когнитивных функций. АК улучшают гемодинамику и предотвращают развитие нарушений мозгового кровообращения за счет способности вызывать дилатацию терминальных отделов сосудистого русла в зоне стенозированного сосуда. Самым изученным и применяемым в клинической практике является амлодипин, причем его действие потенцируется в комбинированной терапии. Амлодипин входит в состав наиболее рациональных комбинаций при лечении АГ и ИБС, сочетаясь практически со всеми группами препаратов. В уже упоминавшемся исследовании ASCOT комбинация престариума и амлодипина за 5 лет терапии значительно превосходила в плане снижения общей смертности и риска сердечно-сосудистых исходов комбинацию ателолола и тиазидного диуретика. Совместное применение АК с БАБ является предпочтительным у больных с АГ и стабильной гипертензией, позволяя потенцировать и взаимодополнять действие друг друга и нивелировать нежелательные побочные эффекты. Сочетание дигидропиридинов с диуретиками позволяет уменьшить негативное действие последних на углеводный и пуриновый обмен, а комбинация АК с ИАПФ или БРА является наиболее предпочтительной у больных с высоким риском ССО и ассоциированными заболеваниями. Таким образом, при подборе оптимальной лекарственной терапии в пожилом возрасте требуется тщательный контроль, оценка всех возможных рисков многокомпонентной терапии, постепенное достижение целевого АД и поэтапное улучшение качества жизни.