

Гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца: общие подходы к лечению

✎ Г.Е. Гендлин, Ю.И. Островская

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

Обсуждаются патогенетические механизмы артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и концепция сердечно-сосудистого континуума. Приводятся данные о высокой гипотензивной и антиангинальной эффективности β -адреноблокаторов, их благоприятном влиянии на прогноз. Рассмотрена роль тиазидных диуретиков в лечении артериальной гипертензии. Особое внимание в обзоре уделено комбинированной терапии. Показана эффективность и рациональность комбинации бисопролола и гидрохлортиазида (Лодоз), ее хорошая переносимость и метаболическая нейтральность.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, β -адреноблокаторы, тиазидные диуретики, комбинированная терапия, бисопролол, гидрохлортиазид, Лодоз.

Артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) — наиболее часто встречающиеся заболевания сердечно-сосудистой системы, занимающие одно из первых мест в структуре инвалидизации и смертности.

Артериальная гипертензия и ИБС часто сочетаются у одного и того же пациента. По данным исследования REACH, проведенного в 2006 г., АГ имеется у 80% пациентов с ИБС, а по данным крупного отечественного исследования PREMIER, в России сочетание ИБС и АГ у амбулаторных пациентов встречается в 67% случаев [1, 2]. Такой параллелизм объясняется общностью патогенеза и факторов риска этих заболеваний (таблица).

В патогенезе АГ и ИБС важную роль играет гиперактивация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что приводит к увеличению гемодинамической нагрузки на миокард **левого**

желудочка (ЛЖ) (сначала преднагрузки, а затем постнагрузки) и, как следствие, потребности миокарда в кислороде. В дальнейшем происходит ремоделирование средних и мелких коронарных артерий и снижение перфузионного давления [3, 4]. Наблюдается быстрое прогрессирование атеросклероза коронарных артерий, что приводит к уменьшению доставки кислорода к миокарду. Цепь патофизиологических процессов завершается повреждением

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Корригируемые факторы	Некорригируемые факторы
Избыточная масса тела	Менопауза
Злоупотребление алкоголем	Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний
Курение	Мужской пол
Дислипидемии	Возраст (>55 лет для мужчин и >65 лет для женщин)
Избыточное потребление поваренной соли	
Низкая физическая активность	

Контактная информация: Гендлин Геннадий Ефимович, RGMUYUGT2@mail.ru

сосудистой стенки, развитием эндотелиальной дисфункции, гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ.

Вероятность развития ИБС находится в прямой линейной зависимости от уровня как **систолического артериального давления (САД)**, так и **диастолического артериального давления (ДАД)**, о чем свидетельствуют данные метаанализа S. MacMahon et al., основанного на результатах 9 проспективных исследований (около 400 000 пациентов). Кроме того, метаанализ позволил установить, что АГ является важнейшим прогностическим фактором **инфаркта миокарда (ИМ)**, острого и преходящего нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности, общей и сердечно-сосудистой смертности [5]. В исследовании Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial), в котором приняло участие 4595 пациентов в возрасте более 60 лет с изолированной систолической АГ, на фоне снижения САД наблюдалось достоверное уменьшение частоты фатального и нефатального ИМ, а также острого нарушения мозгового кровообращения [6].

С учетом этих данных в 1991 г. была предложена концепция сердечно-сосудистого континуума, представляющего собой цепь событий, приводящих в итоге к развитию хронической сердечной недостаточности и смерти пациента. Пусковыми звеньями этого каскада служат сердечно-сосудистые факторы риска [7]. Поэтому целью лечения пациентов с АГ является не только снижение уровня **артериального давления (АД)**, но и адекватная профилактика **сердечно-сосудистых осложнений (ССО)**.

Согласно отечественным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, созданным с учетом рекомендаций Международного общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов, пациенты с АГ и проявлениями ИБС относятся к группе очень высокого риска ССО даже в том случае, если уровень АД остается нормальным [8–11]. В таких случаях от

врача требуется более агрессивная диагностическая и лечебная тактика, радикальное устранение корригируемых факторов риска, достижение целевого уровня АД и снижение риска ССО и смертности.

Для пациентов с **гипертонической болезнью (ГБ)** и ИБС огромное значение имеют немедикаментозные мероприятия (отказ от курения, оптимизация физической активности, ограничение потребления животных жиров, поваренной соли, алкоголя, снижение массы тела) и коррекция факторов риска (лечение **сахарного диабета (СД)** и дислипидемии).

Тем не менее, даже если пациент выполняет все требования врача по изменению образа жизни и коррекции факторов риска, обойтись без медикаментозной терапии невозможно. Современное лекарственное средство должно не только иметь высокий гипотензивный и антиангинальный эффект, но и оказывать благоприятное влияние на прогноз. Из всех применяемых в кардиологии групп препаратов наиболее удачно требуемые качества сочетаются у **β-адреноблокаторов (БАБ)** [9]. В основе антиишемического действия БАБ лежит их способность снижать потребление миокардом кислорода за счет уменьшения **частоты сердечных сокращений (ЧСС)**, увеличения диастолы и, как следствие, улучшения доставки кислорода к миокарду.

Одним из представителей БАБ является бисопролол. Его антиишемическое действие доказано в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study). По результатам 48-часового амбулаторного холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов, получавших бисопролол, наблюдалось более выраженное уменьшение среднего количества эпизодов транзиторной ишемии ($8,10 \pm 0,56$ до $3,20 \pm 0,41$), чем у пациентов, получавших нифедипин ($8,30 \pm 0,50$ до $5,90 \pm 0,43$) ($p < 0,001$). У 52% пациентов, получавших бисопролол, эпизоды транзиторной ишемии были полностью устранены [12].

Согласно результатам исследования Cooperative Cardiovascular Project, БАБ достоверно снижают смертность и являются препаратами выбора при различных формах ИБС [13]. Снижение смертности связано с влиянием на такой фактор риска, как ЧСС. Независимое неблагоприятное прогностическое значение этого фактора доказано в исследовании INVEST: у пациентов, страдающих АГ и ИБС, уровень ЧСС в покое коррелировал с риском неблагоприятного исхода независимо от проводимой терапии и сопутствующих заболеваний (СД или перенесенный ИМ).

В отечественных рекомендациях по ведению пациентов со стабильной стенокардией, цитирующих рекомендации Европейской и Американской ассоциаций кардиологов, БАБ рассматриваются в качестве препаратов первого выбора как для пациентов, перенесших ИМ (уровень доказательности А), так и для пациентов без предшествующего ИМ (уровень доказательности В). Необходимость включения БАБ в программу лечения сердечно-сосудистых заболеваний очевидна: за последние 50 лет клинической практики они заняли прочные позиции в лечении и профилактике осложнений АГ и ИБС [9, 11, 14].

Несмотря на большое количество преимуществ, возможность применения БАБ может быть ограничена наличием обструктивных заболеваний легких, нарушений ритма и проводимости, СД, дислипотеидемии, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Однако большая часть данных о побочных эффектах этой группы получена в эпоху низкоселективных БАБ.

Одним из достижений в клинической фармакологии препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний было создание высокоселективных β_1 -адреноблокаторов, прежде всего бисопролола. Высокая степень сродства к β_1 -адренорецепторам позволяет уменьшить побочные

эффекты по сравнению с неселективными препаратами. Среди абсолютных противопоказаний к назначению бисопролола выделяют выраженную брадикардию, тяжелые нарушения проводимости, бронхиальную астму, тяжелую артериальную гипотонию, в то время как остальные противопоказания являются относительными. Применение БАБ часто сопровождается эректильной дисфункцией. Однако по результатам исследования L.M. Prisant et al. частота появления этого побочного эффекта на фоне применения бисопролола сопоставима с таковой при использовании плацебо [15].

Другая группа препаратов для лечения АГ — тиазидные диуретики — в нашей стране сохраняет позиции препаратов первого ряда [9]. В связи с увеличением риска развития СД 2-го типа, неблагоприятным влиянием на липидный и пуриновый обмен появились сомнения в безопасности применения этих препаратов. Однако эти сомнения были опровергнуты в ряде клинических исследований, в которых была доказана метаболическая нейтральность низких доз гидрохлортиазида [16]. Было установлено, что максимальное увеличение риска развития СД наблюдается при назначении гидрохлортиазида в дозе более 25 мг/сут. Побочные действия, связанные с изменением электролитного состава плазмы, типичны для всего класса диуретиков. Вместе с тем в обзоре A.J. Zillich et al. (2006) риск развития гипокалиемии отмечался только при назначении гидрохлортиазида в дозе 400 мг/сут, что в 16 раз превышает дозу, рекомендованную для лечения ГБ [17].

Добиться нормализации АД при использовании монотерапии низкими дозами гидрохлортиазида удастся не всегда, поэтому чаще этот препарат назначают в составе комбинированной терапии. По данным отечественных рекомендаций по лечению пациентов с АГ (четвертый пересмотр), комбинация гипотензивных препаратов может рассматриваться как альтернатива

монотерапии уже в начале лечения. Это касается пациентов с АГ высокого риска с сопутствующим поражением почек и СД, для которых целевые уровни АД ниже [9]. Эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией доказана в исследовании НОТ (Hypertension Optimal Treatment Study): на фоне применения комбинации препаратов целевого уровня АД удалось достичь у большего количества пациентов [18].

Комбинация БАБ и гидрохлортиазида в низкой дозе для лечения пациентов с ГБ и ИБС вполне оправдана с точки зрения точек приложения этих препаратов, поскольку они выгодно дополняют друг друга. Диуретики усиливают выведение жидкости, задержка которой может возникнуть в начале приема БАБ, а БАБ подавляют активность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая может увеличиться под действием диуретиков.

Согласно отечественным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, в качестве компонентов комбинированной терапии можно использовать такие БАБ, как небиволол, бисопролол, метопролол, сукцинат замедленного высвобождения или карведилол, и такие диуретики, как гидрохлортиазид в дозе не более 6,25 мг/сут или индапамид. Также рекомендуется избегать назначения этой комбинации у пациентов с метаболическим синдромом и СД [9]. Однако использование высокоселективного БАБ бисопролола и гидрохлортиазида в суточной дозе 6,25 мг не оказывает негативного влияния на углеводный и липидный обмен [19, 20].

Подобная комбинация с успехом используется уже не одно десятилетие, в связи с чем накоплен большой опыт ее клинического применения. Так, в 1994 г. W.H. Frishman et al. провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование. В нем приняло участие 512 пациентов с ГБ, которые получали плацебо, бисопролол в

суточной дозе 2,5; 5 или 10 мг, гидрохлортиазид в суточной дозе 6,25 мг и все возможные комбинации этих препаратов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление даже минимальной дозы гидрохлортиазида к бисопрололу приводит к усилению гипотензивного эффекта последнего. Использование гидрохлортиазида с бисопрололом в суточной дозе 2,5 или 5 мг приводило к усилению гипотензивного эффекта последнего на 20%, а в суточной дозе 10 мг — на 13% [21].

Рациональность этой комбинации была подтверждена в другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 547 пациентов, которые получали плацебо или один из препаратов: бисопролол в дозе 5 мг/сут, гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут, Лодоз в дозе 5 мг/6,25 мг/сут. У пациентов, получавших Лодоз, наблюдалось более выраженное снижение ДАД, чем в других группах. Кроме того, эффект Лодоза был стабильным в течение суток и не зависел от пола, возраста пациентов и их отношения к курению [21].

В 2010 г. были опубликованы результаты российской программы ЛОТОС, целью которой являлась оценка гипотензивного эффекта и безопасности Лодоза, а также его влияния на качество жизни пациентов с АГ I–II степени в разных возрастных группах. В исследование было включено 343 пациента (38% мужчин, 62% женщин) в возрасте 25–83 лет, страдавших АГ в течение 6 лет и более. Пациентам был назначен Лодоз в стартовой дозе 2,5 мг/6,25 мг/сут; период наблюдения составил 8–10 нед. Каждые 2 нед при необходимости дозу препарата увеличивали за счет бисопролола. На фоне лечения Лодозом у 90% пациентов удалось достичь целевого уровня АД (САД снизилось на 26,1 мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД — на 14,8 мм рт. ст. ($p < 0,001$)). Кроме того, применение Лодоза привело к достоверному снижению ЧСС (на 12,2 в 1 мин ($p < 0,001$)), что свидетельствует об эффективной блокаде адренорецепторов.

У многих пациентов имелись метаболические нарушения: ожирение выявлено у 34,4% пациентов, дислипидемия — у 79,2%, гипергликемия — у 20,8%. Тем не менее на фоне лечения Лодозом достоверного снижения скорости клубочковой фильтрации, повышения уровня глюкозы, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов и калия в плазме крови не наблюдалось. Отмечалось снижение уровня общего холестерина (на $0,32 \pm 0,8$ ммоль/л; $p < 0,001$) и холестерина липопротеидов низкой плотности (на $0,23 \pm 0,8$ ммоль/л; $p < 0,001$) [22]. Исследование ЛОТОС подтвердило хорошую переносимость Лодоза и его метаболическую нейтральность, что позволяет назначать препарат пациентам с метаболическими нарушениями.

Таким образом, учитывая общность патогенеза и факторов риска ГБ и ИБС, препаратами выбора для лечения этих заболеваний служат БАБ. Однако монотерапия редко бывает эффективной, поэтому наиболее рациональной для таких пациентов является комбинация БАБ и гидрохлортиазида. Высокая селективность бисопролола и низкая доза гидрохлортиазида делают Лодоз метаболически нейтральным. Сочетание этих преимуществ в одной таблетке (фиксированная низкодозовая комбинация) обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению, а значит, увеличивает контроль над гипертензией и частотой развития осложнений.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Treating Essential Hypertension and Coronary Heart Disease

G.E. Gendlin and Yu.I. Ostrovskaya

The article deals with pathogenesis of arterial hypertension and coronary heart disease, risk factors for cardiovascular disease, and cardiovascular continuum. Authors confirm that β -blockers have high hypotensive and antianginal efficacy and improve prognosis and consider the role of thiazide diuretics in the treatment of arterial hypertension. The article focuses on effective, reasonable, and metabolically neutral combination of bisoprolol and hydrochlorothiazide (Lodoz) with good tolerability.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, β -blockers, thiazide diuretics, combination therapy, bisoprolol, hydrochlorothiazide, Lodoz.



АТМОСФЕРА

atm-press.ru

На сайте **atm-press.ru** вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте **atm-press.ru** В **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете

ПОЛНУЮ электронную версию журналов “Лечебное дело”,

“Атмосфера. Новости кардиологии”, “Нервные болезни”, “Нервы”,

“Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”,

переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ).