

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СОЧЕТАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б.

Лидирующие позиции в терапии больных с сочетанием артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) с точки зрения влияния на прогноз занимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и бета-адреноблокаторы (БАБ), доказавшие свою эффективность в плане улучшения выживаемости больных. Рациональная и патогенетически оправданная фармакотерапия с использованием совместного назначения ИАПФ зотеноприла и БАБ с высокой кардиоселективностью и дополнительными вазодилатирующими свойствами – небиволола больным АГ в сочетании с ИБС, помимо антигипертензивного действия, оказывает антиишемическое действие, а также позволяет воздействовать на возможные негативные кардиометаболические эффекты, уменьшать выраженность дисфункции эндотелия и, как результат, улучшать качество жизни больных.

Российский кардиологический журнал 2013, 4 (102): 88-94

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, бета-адреноблокаторы, небиволол, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, зотеноприл.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профес-

сионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова МЗ и СР РФ Москва, Россия.

Морозова Т. Е.* – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой, Андрущишина Т. Б. – к. м. н., доцент кафедры.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
temorozova@gmail.com

АГ – артериальная гипертензия, АК – антагонисты кальция, АСК – ацетилсалициловая кислота, БАБ – бета-адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ – инфаркт миокарда, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких, ХСН – хронической сердечной недостаточности, NO – оксид азота.

Рукопись получена 10.07.2013

Принята к публикации 16.08.2013

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины, в структуре заболеваемости и смертности в экономически развитых странах, в том числе и в России, по-прежнему доминируют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), наиболее распространенным среди которых является артериальная гипертензия (АГ). Именно с АГ чаще всего приходится сталкиваться практическим врачам и именно АГ является серьезным прогностическим фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), общей и сердечно-сосудистой смертности. Распространенность АГ в России длительное время сохраняется на уровне 40% [1].

Действующие методические рекомендации признают значение контроля над общим риском ССЗ. Хорошо известная всем таблица по стратификации риска у больных АГ призвана помочь практическим врачам в повседневной клинической работе оценить категорию риска и в соответствии с ней выбрать правильный алгоритм ведения пациентов [2] (рис. 1).

АГ и ишемическая болезнь сердца

Наиболее высокий риск, независимо от степени повышения АД, имеет место у пациентов с ассоциированными клиническими состояниями, среди которых лидирует по распространенности ишемическая болезнь сердца (ИБС). По сути, АГ – это важнейший и независимый фактор риска ССЗ

и первый шаг к ИБС. АГ встречается более чем у 80% больных ИБС, что в значительной степени повышает суммарный риск развития осложнений. Такое частое сочетание АГ и ИБС – двух, наиболее опасных с точки зрения высокого риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений состояний, было показано в рамках крупного международного проспективного регистра REACH, составленного на основании данных, собранных в 44 странах мира, включая Россию, о 67888 больных с установленным диагнозом либо ИБС, либо цереброваскулярного заболевания, либо атеросклеротического поражения периферических артерий или с наличием 3 и более факторов риска атеросклероза [3]. Другим, не менее важным результатом регистра, стало выявление явно недостаточного контроля за уровнем АД у этой наиболее опасной категории больных с АГ и ИБС. Процент больных с уровнем АД выше 140/90 мм рт.ст. колебался от 40 до 65% в различных регионах мира, причем худшие результаты были в странах Восточной Европы, в т. ч. в России.

Механизмы развития ССЗ и серьезных клинических исходов во многом обусловлены дисфункцией эндотелия сосудов. Она является мощным стимулом возникновения сердечно-сосудистых заболеваний вследствие повреждения клеток и прогрессирующего поражения органов-мишеней. АГ и другие факторы риска ССЗ – такие, как дислипидемия, диабет, курение вносят свой негативный вклад в проявление оксидативного стресса и нарушение

вазомоторной функции эндотелия. Множественные факторы риска ССЗ (АГ, дислипидемия, сахарный диабет, курение, ожирение и др.), являющиеся частью процесса атеросклеротического поражения сосудов, способствуют изменению структуры стенки сосуда и развитию ЭД с преобладанием вазоконстрикторных реакций в виде повышения сосудистого тонуса и локального спазма [4]. Эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Повреждение эндотелия сосудов запускает реакции агрегации, свертывания, вызывает спазм сосудов, способствует прогрессированию атерогенеза.

Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является определение в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам (медиаторам повреждения эндотелия) относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистемия, цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли) и др. [5]. Одним из маркеров ЭД является эндотелин-1, который имеет прогностическое значение при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме того, эндотелин-1 является маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции, нарушения функционирования печени, снижения функции почек.

Фармакотерапевтические подходы к лечению больных АГ и ИБС

Главной целью лечения больных с сочетанием АГ и ИБС является максимальное снижение общего риска ССЗ и смертности. Это представляется возможным при достижении и стабильном поддержании АД на целевом уровне (ниже 140/90 мм рт.ст. и ниже 130/80 для больных с высоким и очень высоким ССР), с одной стороны, и одновременном воздействии на факторы риска.

Если мы посмотрим на рекомендации по выбору антигипертензивной терапии ВНОК/РМОАГ 4 пересмотра [2], то лидирующие позиции с точки зрения влияния на прогноз больного с сопутствующей ИБС занимают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и бета-адреноблокаторы (БАБ), доказавшие свою эффективность в плане улучшения выживаемости больных, причем последние — особенно для лиц после ИМ. Антагонисты кальция используют только как антиангинальные средства и только при отсутствии признаков дисфункции ЛЖ (рис. 2).

Комбинированная антигипертензивная терапия

Фармакотерапевтические подходы к лечению больных АГ с факторами риска и ассоциирован-

Таблица 1

Возможные комбинации антигипертензивных ЛС в разных клинических ситуациях

Клинические ситуации	Возможные комбинации
АГ + ▪ ХСН, ▪ СД, ▪ хронические болезни почек	ИАПФ (БРА) + диуретики ИАПФ (БРА) + АК
АГ + ▪ ИБС, ▪ ХСН, ▪ после ИМ ▪ синусовая тахикардия ▪ тахикардия	ИАПФ + БАБ
АГ + ▪ ИБС, стенокардия	БАБ + АК (пролонгированные дигидропиридины)
ИСАГ	Диуретики + АК (пролонгированные дигидропиридины)
АГ + ▪ Метаболический синдром	ИАПФ + агонисты имидазолиновых рецепторов ИАПФ + БАБ (небиволол)
АГ + ▪ ХОБЛ	ИАПФ + АК ИАПФ + БАБ (небиволол)

ными заболеваниями предполагают комплексный подход, позволяющий воздействовать не на каждое заболевание в отдельности, а на больного в целом. Комбинированная терапия на сегодняшний день является приоритетным направлением в лечении больных АГ, что нашло отражение в новых рекомендациях РМОАГ/ВНОК 4 пересмотра [2]. Результаты крупномасштабных клинических исследований последних лет убедительно свидетельствуют о том, что для достижения целевого уровня АД большинству пациентов необходимо назначать несколько антигипертензивных препаратов. По результатам метанализа 42 плацебо-контролируемых исследований было показано, что эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в 5 раз превышает эффективность монотерапии одним антигипертензивным препаратом в удвоенной дозе.

Среди комбинаций антигипертензивных препаратов предпочтительными считаются комбинации ИАПФ (БРА) с диуретиками или с АК. Однако зачастую у больных с высоким ССР, с наличием ассоциированных заболеваний не всегда удается уложиться в эти рамки, и приходится сочетать антигипертензивные ЛС из других классов. Возможные комбинации антигипертензивных ЛС в различных клинических ситуациях приведены в таблице 1.

При выборе фармакотерапии больному с сочетанием АГ и ИБС вполне обоснованным является сочетание ИАПФ и БАБ в силу того, что они являются препаратами с доказанным влиянием на прогноз и при АГ, и при ИБС.

Риск, зависящий от артериального давления		Артериальное давление (мм рт.ст.)			
Общий сердечно-сосудистый риск	ФР, ПОМ и СЗ	Высокое нормальное 130-139/85-89	АГ 1 степени 140-159/90-99	АГ 2 степени 160-179/100-109	АГ 3 степени ≥180/110
	Нет ФР	незначимый	низкий доп. риск	средний доп. риск	высокий доп. риск
	1-2 ФР	низкий доп. риск	средний доп. риск	средний доп. риск	очень высокий доп. риск
	≥3 ФР, ПОМ, МС или СД	высокий доп. риск	высокий доп. риск	высокий доп. риск	очень высокий доп. риск
	АКС	очень высокий доп. риск	очень высокий доп. риск	очень высокий доп. риск	очень высокий доп. риск

Рис. 1. Таблица для оценки сердечно-сосудистого риска у больного АГ [2].

ИАПФ	БРА	β-блокаторы	АК дигидропиридиновые
- ХСН - Дисфункция ЛЖ - ИБС - Перенесенный ИМ - Диабетическая нефропатия - Недиабетическая нефропатия - ПТЖ - Атеросклероз СА - Протеинурия/МАУ - Мерцательная аритмия - СД - МС	- ХСН - Перенесенный ИМ - Диабетическая нефропатия - Протеинурия / МАУ - ПТЖ - Мерцательная аритмия - МС - Кашель при приеме ИАПФ	- ИБС - Перенесенный ИМ - ХСН - Тахикардия - Глаукома - Беременность	- ИСАГ (пожилые) - ИБС - ПТЖ - Атеросклероз сонных и коронарных артерий - Беременность
АК верапамил/дилтиазем	Диуретики тиазидные	Диуретики антагонисты альдостерона	Диуретики петлевые
- ИБС - Атеросклероз СА - Синусовая тахикардия	- ИСАГ (пожилые) - ХСН	- ХСН - Перенесенный ИМ	- Конечная стадия ХПН - ХСН

Рис. 2. Рекомендации по выбору антигипертензивной терапии, РМОАГ, 2010 [2].

ИАПФ

ИАПФ, согласно современным рекомендациям, могут назначаться всем больным АГ и ИБС независимо от состояния инотропной функции миокарда, в том числе, перенесшим ИМ, с дисфункцией ЛЖ, с ХСН. Максимального результата от лечения ИАПФ следует ожидать в тех клинических ситуациях, при которых они доказали возможность предупреждать развитие основных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, инсульт, смерть), и к таким ситуациям относятся АГ, сердечная недостаточность, острый и перенесенный инфаркт миокарда, стабильная ишемическая болезнь сердца.

Клиническая эффективность ИАПФ практически на всём протяжении сердечно-сосудистого континуума, в том числе и при АГ и ИБС, объясняется их способностью модулировать деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), хроническая активация которой является важнейшим фактором, ведущим к формированию ЭД [6–8]. В связи с этим применение ИАПФ представляется патогенетически обоснованным и целесообразным подходом.

При лечении больных ИБС наибольшее распространение получили периндоприл и зофеноприл —

ИАПФ, обладающие специфическими фармакологическими особенностями и доказанной эффективностью в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Периндоприл имеет большую доказательную базу только у больных со стабильными формами ИБС, зофеноприл — при разных формах, в том числе при остром инфаркте миокарда.

Фармакологические особенности зофеноприла

ИАПФ зофеноприл (Зокардис®, “Берлин-Хеми/А.Менарини») имеет фармакологические особенности, которые отличают его от других представителей данного класса (рис. 3). Это высокая липофильность, высокое сродство к тканевой РААС и, как следствие, выраженное и продолжительное ингибирование АПФ в периферических тканях и в сердце, а значит, продолжительный антиишемический, а также органопротективный эффекты.

Особое значение имеет сульфгидрильная SH-группа, наличие которой снижает превращение NO в эндогенный оксидант пероксинитрит и продукцию эндотелина-1 [9, 10]. Последний, как маркер эндотелиальной дисфункции, имеет важное прогностическое значение при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Зофеноприл используется в клинической практике более 10 лет и имеет достаточно большую доказательную базу. Результаты клинических исследований показали эффективность и высокий профиль безопасности раннего и длительного применения зофеноприла у больных с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Антигипертензивная эффективность зофеноприла имеет большую доказательную базу и свидетельствует о выраженном антигипертензивном эффекте при однократном приеме в сутки [11–13], влиянии на качество жизни и хорошем профиле безопасности [14]. Так, у больных с впервые выявленной мягкой АГ через 5 лет наблюдения отмечено достоверное снижение прогрессирования проявлений атеросклероза церебральных сосудов по данным сонографических исследований на фоне приема зофеноприла [15].

Но, конечно же, самым крупным проектом, подтверждающим антиишемические и кардиопротективные свойства зофеноприла, является проект SMILE, который включает в себя серию клинических исследований на различных группах больных ИБС, в первую очередь — с острым инфарктом миокарда, оценивающих влияние зофеноприла на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (табл. 2) [16–21].

Важное значение для клинической практики имеют данные о том, что наиболее выраженный кардиопротективный эффект зофеноприла проявляется у больных с метаболическим синдромом,

Таблица 2

Результаты клинических исследований кардиопротективного действия зофеноприла у больных ИБС, острым инфарктом миокарда (проект SMILE)

Клиническое исследование	Характеристика	Группа сравнения	Результат
SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation) [17, 18]	1156 больных 12 месяцев назначение в 1 сутки после ОИМ без тромболизиса	плацебо	Снижение риска смерти в группе активного лечения на 32% ($p=0,0083$)
SMILE-2 [19]	1024 больных раннее назначение (менее 12 часов) после ОИМ с проведенным тромболизисом	лизиноприл	Профиль безопасности, риск возникновения гипотензии в группе зофеноприла меньше на 30% ($p=0,043$)
SMILE-3 Ischemia [20]	349 больных после ОИМ с сохраненной систолической функцией (ФВ >40%)	плацебо	Снижение риска сердечно-сосудистых событий (в т. ч. стенокардии, желудочковой аритмии) в группе зофеноприла
SMILE-4 Study [21]	900 пациентов после ТЛТ с систолической дисфункцией (ФВ < 45%)	зофеноприл + АСК рамприл + АСК	Снижение частоты комбинированной конечной точки на 30% ($p=0,028$); частота госпитализации по сердечно-сосудистым причинам на 35% ниже ($p=0,006$) в группе зофеноприла

о чем свидетельствует и наш опыт изучения зофеноприла. Зофеноприл, наряду с антигипертензивным эффектом, влияет на активность адипокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и показатели экспрессии молекул межклеточной адгезии. Причем, снижение активности эндотелина-1 под влиянием зофеноприла было отмечено как в группе больных, достигших целевого уровня АД, так и у больных с недостаточным антигипертензивным эффектом. Данный факт свидетельствует о наличии плеiotропных, т. е. положительных, метаболических эффектов, независимых от степени снижения АД [11, 12].

Говоря о возможностях и преимуществах зофеноприла в лечении больных АГ с ИБС, нельзя не остановиться на двух важных и достаточно часто встречающихся в повседневной клинической практике проблемах — это взаимодействие ИАПФ с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и с нитратами.

Вопрос о безопасности и эффективности взаимодействия ИАПФ с ацетилсалициловой кислотой (АСК) широко дискутируется в последнее время. АСК в дозах 75–325 мг в сутки является основным препаратом для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у больных с разными проявлениями ИБС — и при стабильной стенокардии, и с ОКС, и с постинфарктным кардиосклерозом, осложненным развитием ХСН. Также очень часто она используется в комбинации с ИАПФ [22]. Однако вопрос о целесообразности совместного применения ИАПФ и ацетилсалициловой кислоты вызывает много споров и до настоящего времени остается открытым [23]. Специальных исследований в этой области не проводилось, а имеющиеся данные очень противоречивы. Результаты некоторых мета-анализов даже позволяют предположить,

что взаимодействие двух препаратов носит антагонистический характер и приводит к ослаблению положительного влияния ИАПФ на показатели заболеваемости и смертности [24]. Во многом результаты использования сочетанной терапии ИАПФ и АСК зависят от характера основной патологии и дозы АСК. Так, доказано, что при артериальной гипертензии АСК в малых дозах мало влияет на эффекты ИАПФ, в то же время есть сообщения о том, что применение больших доз может сопровождаться уменьшением гипотензивного действия ИАПФ. Также до настоящего времени остается открытым вопрос о возможном нежелательном совместном действии АСК и ИАПФ на выживаемость кардиологических больных [25].

В связи с этим большое значение имеют результаты исследования SMILE-4, которые показали, что зофеноприл повышает антиагрегантную активность аспирина, а последний, в свою очередь, в меньшей степени влияет на зофеноприл [21].



Рис. 3. Фармакологические свойства зофеноприла.

Еще один важный вопрос, с которым часто сталкиваются практические врачи — это развитие толерантности к нитратам, т. е. постепенное снижение их антиангинального и гемодинамического эффектов при долгосрочном применении. Не секрет, что, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных препаратов, доказавших свое влияние на клинику и прогноз, распространенность нитратов остается еще достаточно высокой. Многие больные сохраняют приверженность этому классу антиангинальных средств. Однако долгосрочный их прием зачастую приводит к развитию толерантности, частота которой, по данным различных авторов, достигает 60–75%, при этом полное отсутствие терапевтического эффекта регистрируется в 10–15% наблюдений [26, 27]. Механизмы развития толерантности к нитратам сложные, и в настоящее время существует несколько гипотез, объясняющих этот феномен. Одна из них — метаболическая, согласно которой постоянно высокий уровень нитратов в крови ведет к истощению запасов SH-групп, обеспечивающих превращение молекул нитратов в оксид азота (NO), вследствие чего снижается реактивность сосудов и ослабляется вазодилатирующий эффект нитратов. Это сопровождается снижением почечного кровотока и повышением продукции контррегуляторных нейрогуморальных факторов для поддержания адекватного кровотока в почках. В первую очередь повышается активность РААС. Именно эти механизмы во многом объясняют тот факт, что для преодоления толерантности к нитратам, наряду с прочими мерами, используют назначение так называемых “корректоров” — препаратов, которые могут служить донаторами SH-групп. Бесспорно, к таким препаратам относятся некоторые ИАПФ, содержащие SH-группу — каптоприл и зифеноприл. Именно за счет наличия в молекуле сульфгидрильной группы, зифеноприл может усиливать влияние нитратов на эндотелий-расслабляющий фактор, что было показано в экспериментальных и клинических исследованиях. В клинической ситуации это повышает толерантность к физическим нагрузкам у пациентов со стабильной стенокардией при длительном лечении нитратами, независимо от системных сосудистых эффектов [28].

Таким образом, ингибитор АПФ зифеноприл является эффективным лекарственным средством с высоким профилем безопасности, который целесообразно назначать больным ИБС, начиная с первых дней после перенесенного острого инфаркта миокарда. Особые фармакологические свойства препарата (антиоксидантные свойства, высокая липофильность, метаболические и антиишемические свойства) позволяют эффективно воздействовать на активность РААС, что в итоге обеспечивает

снижение риска сердечно-сосудистых событий (в т. ч. стенокардии, желудочковой аритмии), частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам в сочетании с высоким профилем безопасности и низким риском возникновения гипотензии. Специфический механизм взаимодействия зифеноприла с АСК может способствовать ещё большему улучшению прогноза постинфарктных больных, а с нитратами — преодолению развития толерантности к ним.

Бета-адреноблокаторы

БАБ за последние 50 лет заняли прочные позиции в фармакотерапии наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и без них уже невозможно представить современную кардиологию. Большая доказательная база позволила включить этот класс препаратов практически во все современные рекомендации — и по лечению АГ, ИБС и ХСН.

Однако следует учитывать, что БАБ имеют ряд ограничений в применении. Это и возможные неблагоприятные метаболические эффекты, и ухудшение бронхиальной проходимости, связанные с блокадой β_2 -адренорецепторов. Также больным, перенесшим ИМ и имеющим ФВ ниже 40%, не рекомендовано назначать большинство из БАБ и предпочтение следует отдавать только препаратам с вазодилатирующими свойствами (небиволол, карведилол), а также бисопрололу и метопрололу сукцинату.

Небиволол (Небилет®, “Берлин-Хеми/А.Менарини”) занимает особое место среди β -адреноблокаторов как препарат с очень высокой аффинностью к β_1 -адренорецепторам [29], и, кроме того, обладающий дополнительным прямым вазодилатирующим эффектом за счет влияния на синтез оксида азота с участием L-аргинина, антиоксидантными свойствами и рядом положительных эффектов на метаболизм, появление которого позволило существенно пересмотреть точку зрения на место БАБ и расширить их применение у больных АГ с сопутствующими заболеваниями. Свойство индуцировать синтез NO в эндотелии сосудов делает небиволол первым БАБ, способным напрямую оказывать ангиопротективное, цитопротективное, антиатеросклеротическое и нефропротективное действие и определяет его дополнительные преимущества у больных с ИБС.

Высокая клиническая эффективность небиволола при различных сердечно-сосудистых заболеваниях — АГ, ИБС, в том числе у больных с СД на сегодняшний день имеет большую доказательную базу — более 70 исследований [30–35].

О хорошем профиле безопасности и высокой эффективности у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ

[36, 37], а также о благоприятном метаболическом профиле, нефро- и ангиопротективных свойствах небиволола, его положительном влиянии на функцию эндотелия, свидетельствует и наш собственный опыт работы с этим препаратом и назначение его больным АГ с высоким сердечно-сосудистым риском [38].

Заключение

Таким образом, рациональная и патогенетически оправданная фармакотерапия с использова-

нием совместного назначения ингибиторов АПФ (зофеноприла) и β_1 -адреноблокаторов с высокой кардиоселективностью и дополнительными вазодилатирующими свойствами (небиволола) больным АГ в сочетании с ИБС, помимо антигипертензивного действия, оказывает антиишемическое действие, а также позволяет воздействовать на возможные негативные кардиометаболические эффекты, уменьшать выраженность дисфункции эндотелия и, как результат, улучшать качество жизни больных.

Литература

- Shalnova S. A., Balanova Y. A., Konstantinov V. V., et al Hypertension: prevalence, awareness, acceptance and effectiveness of antihypertensive treatment in the population of the Russian Federation. *Russ J Cardiol* 2006; 4:45–50. Russian (Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал* 2006; 4:45–50).
- Russian Medical Society of hypertension (RMOAG), Russian Scientific Society of Cardiology (RSSC). Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision), 2010. Russian (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010).
- The REACH registry Investigators. *JAMA*. 2006; 295:180–9.
- Almazov V. A., Berkowitz O. A., Simnikova M. Yu., et al Endothelial dysfunction in patients with onset of coronary heart disease in different age. *Cardiology*. 2001; 5:26–9. Russian (Алмазов В. А., Беркович О. А., Симникова М. Ю., и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте. *Кардиология* 2001; 5:26–9).
- Chong A. A., Blann A. D., Lip G. Assessment of endothelial damage and dysfunction: observations in relation to heart failure. *QJMed* 2003; 96 (4):253–67.
- Cangiano E., Marchesini J., Campo G., et al. ACE inhibition modulates endothelial apoptosis and renewal via endothelial progenitor cells in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11:189–98.
- Morozova T. E., Vartanova O. A., Mikhailova N. V. Correction capability of the coronary and myocardial reserves in patients with coronary heart disease inhibitor of angiotensin-converting enzyme perindopril. *Cardiology* 2008; 8:9–15. Russian (Морозова Т. Е., Вартанова О. А., Михайлова Н. В. Возможности коррекции коронарного и миокардиального резервов у больных ишемической болезнью сердца ингибитором ангиотензин-превращающего фермента периндоприлом. *Кардиология* 2008; 8:9–15).
- Morozova T. E., Vartanova O. A., Mikhailova N. V. Endothelial dysfunction in coronary artery disease and the possibility of its pharmacological correction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2009; 18, 3:45–9. Russian (Морозова Т. Е., Вартанова О. А., Михайлова Н. В. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца и возможности ее фармакологической коррекции. *Клиническая фармакология и терапия* 2009; 18, 3:45–9).
- Cushman D. W., Wang F. L., Fung W. C., et al. Differentiation of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors by their selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. *Am J Hypertens*. 1989; 2:294–307.
- Desideri G., Grassi D., Croce G. et al. Different effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on endothelin-1 and nitric oxide balance in human vascular endothelial cells: evidence of an oxidant-sensitive pathway. *Mediators Inflamm* 2008; 305087.
- Morozova T. E., Andruschishina T. B., Oshorova S. D. Individualized selection of antihypertensive drugs in the metabolic syndrome: effects on adipokines, markers of endothelial dysfunction and systemic inflammation. *The Attending physician* 2011, 2:11–5. Russian (Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б., Ошорова С. Д. Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств при метаболическом синдроме: влияние на адипокины, маркеры эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. *Лечащий врач* 2011, 2:11–5).
- Morozova T. E., Andruschishina T. B., Oshorova S. D. Optimizing pharmacotherapy of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome – the possibilities of zofenopril. *Russ J Cardiol*, 2011, 4 (90):63–8. Russian (Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б., Ошорова С. Д. Оптимизация фармакотерапии артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом – возможности зофеноприла. *Российский кардиологический журнал* 2011, 4 (90):63–8).
- Morozova T. E., Andruschishina T. B., Oshorova S. D. et al. The influence of zofenopril and nebivolol on adypokines activity and markers of endothelial dysfunction in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Journal of Hypertension Vol* 30, e-Supplement A, April 2012, PP.30.477
- Chazova I. E., Ratov L. G. Antihypertensive efficacy and effects on the target organs zofenopril therapy, including in combination with nebivolol. *Russ J Cardiol* 2007; 6 (68):42–50. Russian (Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Антигипертензивная эффективность и влияние на состояние органов-мишеней терапии зофеноприлом, в том числе в сочетании с небивололом. *Российский кардиологический журнал* 2007; 6 (68):42–50).
- Napoli C., Bruzzese G., Ignarro L. J. et al. Long-term treatment with sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. *Am Heart J*. 2008 Dec; 156 (6):1154.e1–8.
- Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. Survival of myocardial infarction long-term evaluation (SMILE) study: rationale, design, organization, and outcome definitions. *Control Clin Trials*. 1994 Jun; 15 (3):201–10.
- Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1995 Jan 12;332 (2):80–5.
- Borghi C., Ambrosioni E., Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003; 145: 80–87.
- Borghi C., Ambrosioni E. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) –ISCHEMIA study. *Am. Heart Journal* 2007, Vol.153 (3), p.445.
- Borghi C., Arrigo F. G. Cicero, and Ettore Ambrosioni Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study Vasc Health Risk Manag. 2008 June; 4 (3): 665–71.
- Bordji K., Ambrosioni E., Novo S. et al.. on behalf of the Working Group's research SMILE 4. Comparison of zofenopril and ramipril therapy in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of the European multi-center, randomized, double-blind, parallel-group (SMILE 4). *Russian Journal of Cardiology* 2012, 4 (96): 5–13. Russian (Борджи К., Амбросиони Е., Ново С. др от имени Рабочей Группы исследования SMILE-4. Сравнение терапии зофеноприлом и рамиприлом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда: результаты европейского многоцентрового рандомизированного, двойного слепого исследования в параллельных группах (SMILE-4) *Российский кардиологический журнал* 2012, 4 (96): 5–13).
- Teo K. K., Yusuf S., Pfeffer M., et al.; ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet*. 2002; 360:1037–43.
- Arutyunov G. P., Rozanov A. V. Some aspects of the combined use of aspirin and ACE inhibitors in patients with post-MI. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2000; 9 (4):16–8. Russian (Арутюнов Г. П., Розанов А. В. Некоторые аспекты совместного применения ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов АПФ у больных в постинфарктном периоде. *Клин. фармакология и терапия* 2000; 9 (4):16–8).
- Takkouche B., Etmann M., Caamano F., et al. Interaction between aspirin and ACE Inhibitors: resolving discrepancies using a metaanalysis. *Drug Saf*. 2002; 25:373–8.
- Harjai K. J., Solis S., Prasad A., et al. Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure. *Int J Cardiol*. 2003; 88:207–14.
- Horowitz J. D. Tolerance induction during therapy with long-acting nitrates: how intensive is the "Collateral damage"? *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2004; 18: 1:11–12.

27. Shilov A. M., Osmium A. O., Eremina I. V., et al. Nitrates in the practice of primary care. *Difficult Patient*, 2010, 11:4–8. Russian (Шилов А. М., Осмия А. О., Еремина И. В. и др. Нитраты в практике врача первичного звена. *Трудный пациент* 2010, 11:4–8).
28. Van Gilst Wh, de Graeff P. A., de Leeuw M. J., et al. Converting enzyme inhibitors and the role of the sulfhydryl group in the potentiation of exo- and endogenous nitrovasodilators. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991 Sep; 18 (3):429–36.
29. Ladage D., Brixius K., Hoyer H. et al. Mechanisms underlying nebivolol-induced endothelial nitric oxide synthase activation in human umbilical vein endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33: 720–24.
30. Rizos E., Bairaktari E., Kostoula A. et al. The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared to that atenolol plus pravastatin in hypertensive patients with dyslipidemia: a pilot study. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2003; 8:127–34.
31. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24:591–96.
32. Kovaci D., Marinsek M., Gobec L., et al. Effect of selective and non-selective beta-blockers on body weight, insulin resistance and leptin concentration in chronic heart failure. *Clin. Res. Cardiol.* 2008 Jan;97 (1):24–31. Epub 2007 Aug 17.
33. Manrique C. et al. Nebivolol improves insulin sensitivity in the TGR (Ren2) 27 rat. *Metabolism*. 2011 Dec; 60 (12):1757–66.
34. Schmidt A. C., Graf C., Brixius K., Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO Study. *Clin Drug Investigat* 2007; 27 (12):841–9.
35. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26 (3):215–25.
36. Gurova A. Yu., Chaplygin A. V., Svet A. V., et al. Features rational pharmacotherapy of beta-blockers in combination with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *The attending physician*, 2012, 2:15–9. Russian (Гурова А. Ю., Чаплыгин А. В., Свет А. В. и др. Особенности рациональной фармакотерапии бета-адреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни лёгких. *Лечащий врач* 2012, 2:15–9).
37. Gurova A. Yu., Durnetsova O. S., Morozova T. E., et al. Features of beta-blockers in patients with comorbidity. *Cardiosomatika*, 2011, 4:48–53. Russian (Гурова А. Ю., Дурнецова О. С., Морозова Т. Е. и др. Возможности бета-адреноблокаторов у больных с сочетанной патологией. *Кардиосоматика* 2011, 4:48–53).
38. Morozova T. E., Romantsova T. I., Oshorova S. D., et al. Pharmacological correction of the activity of adipokines, endothelin-1 and cardiohemodynamics in hypertensive patients with obesity. *Physician*, 2009, 12:25–29. Russian (Морозова Т. Е., Романцова Т. И., Ошорова С. Д. и др. Фармакологическая коррекция активности адипокинов, эндотелина-1 и кардиогемодинамика у больных АГ с ожирением. *Врач* 2009, 12:25–29).

Combination antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and coronary heart disease

Morozova T. E., Andrushchishina T. B.

The leading positions in the treatment of patients with arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD) are held by angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and beta-adrenoblockers (BAB), which have demonstrated their effectiveness in terms of improved patients' survival. In patients with AH and CHD, the rational, pathogenetic pharmacotherapy using a combination of an ACE inhibitor zofenopril and a highly cardio-selective and vasodilating BAB nebivolol demonstrates antihypertensive and antiischemic action, decreases the risk of potential adverse cardio-metabolic effects, reduces the severity of endothelial dysfunction, and, consequently, improves quality of life.

Russ J Cardiol 2013, 4 (102): 88-94

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, beta-adrenoblockers, nebivolol, ACE inhibitors, zofenopril.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.