

28. Franks AM, O'Brien CE, Stowe CD et al. Candesartan cilexetil effectively reduces blood pressure in hypertensive children. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (10): 1388–95.
29. Simonetti GD, von Vigier RO, Konrad M et al. Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data. *Pediatr Nephrol* 2006; 21 (10): 1480–2.
30. Bakris G, Gradman A, Reif M et al and the CLAIM Study Investigators. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 16–21.
31. Vidt DG, White WB, Ridley E et al and the CLAIM Study investigators. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 475–80.
32. Granström O, Levin LB, Henriksson M. Cost-effectiveness of candesartan versus losartan in the primary preventive treatment of hypertension. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012; 4: 313–22.
33. Zhenfeng Zbeng, Huilan Shi, Junya Jia et al. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12 (3): 365–74.
34. Russell D, StMlhammar J, Bodegard J et al. Cardiovascular events in subgroups of patients during primary treatment of hypertension with candesartan or losartan. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (3): 189–97.
35. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 86–91.
36. Lin JW, Chang CH, Caffrey JL et al. Examining the Association of Olmesartan and Other Angiotensin Receptor Blockers With Overall and Cause-Specific Mortality. *Hypertension* 2014.

Рациональная терапия артериальной гипертензии с сопутствующей ишемической болезнью сердца

И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, М.В. Соловьева

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Резюме

Артериальная гипертензия является одним из распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, обуславливающих инвалидизацию и смертность населения. В рекомендациях Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов 2013 г. определены новые подходы проведения гипотензивной терапии. Для контроля за артериальным давлением рекомендовано 5 основных групп препаратов. Многочисленные многоцентровые исследования подтверждают высокую эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл) и антагонистов кальция (амлодипин). Препараты обладают доказанным выраженным гипотензивным и кардиопротективным эффектами. Фиксированная комбинация периндоприла аргинина с антагонистом кальция амлодипином (Престанс) за счет синергичного действия позволяет достичь большей эффективности и может быть рекомендована в терапии сочетанных патологий артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гипотензивные препараты, кардиопротективные эффекты, комбинированная терапия, Престанс.

Rational therapy of hypertension with concomitant ischemic heart disease

II.Chukaeva, NV.Orlova, MV.Soloveva

Summary

Hypertension is one of the most common cardiovascular diseases, that causes the disability and mortality. Recommendations of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology in 2013 identified new approaches of antihypertensive therapy. For the control of blood pressure is recommended five major groups of drugs. Numerous multicenter studies confirm the high efficiency of angiotensin converting enzyme inhibitors (perindopril) and calcium antagonists (amlodipine). Drugs have proven marked hypotensive and cardioprotective effects. Prestancia fixed combination with a calcium antagonist such as amlodipine (Prestancia) due to the synergistic effect allows for greater efficiency and can be recommended in the treatment of combined pathology of hypertension and coronary heart disease.

Key words: hypertension, coronary heart disease, hypertensive medications, cardioprotective effects, combination therapy, Prestancia.

Сведения об авторах

Чукаева Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. поликли. терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: chukaeva@mail.ru

Орлова Наталья Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. поликли. терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: vrach315@yandex.ru

Соловьева Марина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. поликли. терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: solomar62@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться одним из самых распространенных видов сердечно-сосудистой патологии. При сочетании АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС) риски для больного увеличиваются многократно, поэтому очень важно максимально эффективно лечить таких пациентов. Несмотря на определенные успехи в лечении АГ, в реальной клинической практике все еще остается много серьезных проблем.

Так, в российском исследовании КОНСТАНТА наблюдались больные АГ в амбулаторных условиях. Включенные в исследование 2617 пациентов имели высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), но на момент включения в исследование у них не был достигнут целевой уровень артериального давления (АД), хотя продолжительность болезни была в среднем 11 (11,6±7,9) лет. Согласно выводам этого исследования «...причина отсутствия достижения контроля АД в реальной российской клинической практике – назначение свободных допустимых, но нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов...» (АГП).

Целью лечения больного АГ является достижение максимальной степени снижения общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Это предполагает воздействие на все выявленные обратимые факторы риска, такие как курение, высокий уровень холестерина, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), и соответствующее лечение сопутствующих заболеваний, равно как и коррекцию самого по себе повышенного АД. Согласно последним рекомендациям Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. целевым является уровень АД<140/90 мм рт. ст. У больных сахарным диабетом (СД) рекомендуется поддерживать уровень диастолического АД<85 мм рт. ст.

В рекомендациях ESH/ESC 2013 г. определены новые подходы к началу проведения гипотензивной терапии. При изолированном повышении систолического АД>140 мм рт. ст. и при диастолическом АД<90 мм рт. ст. больным рекомендованы изменение образа жизни с коррекцией факторов риска и тщательное наблюдение. Сдержанное отношение к раннему медикаментозному

лечению коснулось лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) с высокими нормальными значениями АД (130–139/85–89 мм рт. ст.). АГП назначаются больным АГ, начиная с 1-й степени, даже при низком и среднем риске.

Среди рекомендованных АГП сохранили свою актуальность 5 основных классов:

- 1) диуретики;
- 2) β-адреноблокаторы (β-АБ);
- 3) антагонисты кальция (АК);
- 4) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- 5) блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА).

Ни один из препаратов первых пяти основных классов антигипертензивных средств не имеет значимого преимущества друг перед другом в отношении снижения АД. При этом в некоторых клинических ситуациях определенные группы препаратов более эффективны, чем другие.

В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться α-АБ и агонисты имидазолиновых рецепторов.

При выборе АГП необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации (см. таблицу).

Рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения АГ

Класс препаратов	Абсолютные показания	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
ТД	• ХСН • Пожилые больные • Изолированная систолическая АГ	• Подагра	• МС • НТГ • Беременность • Гипокалиемия • Гиперкальциемия
β-АБ	• ХСН • ИБС • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • МС • СД • Перенесенный ИМ • Тахикардия • Беременность • Пожилые • Кашель при приеме ИАПФ	• Бронхиальная астма • АВ-блокада (2–3-й степени)	• МС • НТГ • Спортсмены и физически активные пациенты • ХОБЛ
ИАПФ	• ХСН • ИБС • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • Мерцательная аритмия пароксизмальная • МС • СД • Атеросклероз сонных артерий • Дисфункция ЛЖ • Перенесенный ИМ	• Беременность • Гиперкалиемия • Двусторонний стеноз почечных артерий	• Женщины, способные к деторождению
АК дигидропиридиновые	• ИБС • Пожилые больные • Изолированная систолическая АГ • ГЛЖ • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Беременность		• ХСН • Тахикардия
АК (верапамил/ дилтиазем)	• ИБС • Атеросклероз сонных артерий • Суправентрикулярные тахикардии	• АВ-блокада 2–3-й степени • ХСН	
α-Адренергические блокаторы	• Гипертрофия предстательной железы • НТГ • Дислипидемия	• Нет	• Ортостатическая гипотензия
БРА	• ХСН • ИБС • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • Мерцательная аритмия пароксизмальная • МС • СД • Дисфункция ЛЖ • Пожилые • Кашель при приеме ИАПФ	• Беременность • Двусторонний стеноз почечных артерий • Гиперкалиемия	• Женщины, способные к деторождению
Агонисты имидазолиновых рецепторов	• МС или ожирение • НТГ • СД • МАУ	• Нет	• АВ-блокада 2–3-й степени • Тяжелая сердечная недостаточность

Примечание. ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, МАУ – микроальбуминурия.

Количество назначаемых препаратов зависит от исходного уровня АД и сопутствующих заболеваний. Например, при АГ 1-й степени и отсутствии ССО возможно достижение целевого АД на фоне монотерапии примерно у 50% больных. При АГ 2 и 3-й степени, наличии поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, СД и метаболического синдрома (МС) в большинстве случаев может потребоваться комбинация из двух или трех препаратов. В настоящее время возможно использование двух стратегий стартовой терапии АГ:

- 1) монотерапия при небольшом повышении АД и низком/среднем сердечно-сосудистом риске;
- 2) комбинированная терапия при выраженном повышении АД и высоком/очень высоком сердечно-сосудистом риске.

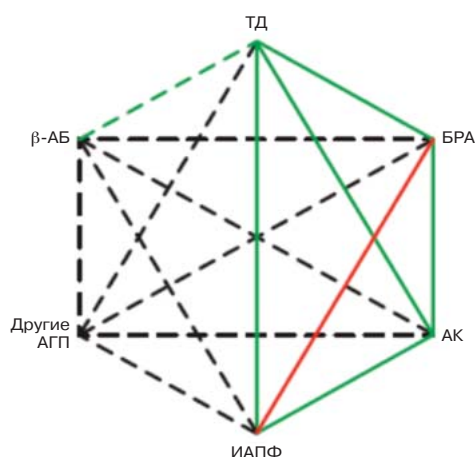
При отсутствии или недостаточной эффективности препарата 1-го выбора для максимального снижения АД до желаемого уровня предпочтительнее добавление 2-го препарата, чем повышение дозировки исходного. Проведенный метаанализ более 40 исследований доказал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств позволяет достичь снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата.

Комбинированная терапия имеет значительное превосходство перед монотерапией, так как:

- воздействует на разные прессорные механизмы развития АГ у пациента;
- имеется синергизм (аддитивность) действия препаратов;
- предупреждаются нежелательные эффекты компенсаторных реакций (например, уменьшение с помощью диуретиков проявлений вторичного гиперальдостеронизма, который наблюдается при монотерапии практически любым АГП);
- применение каждого из лекарственных средств в сниженных дозировках уменьшает количество дозозависимых побочных эффектов. Это особенно важно, когда речь идет о непрерывном лечении на протяжении многих лет.

При комбинированной терапии в большинстве случаев назначение препаратов с разными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого АД, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Применение фиксированных комбинаций АГП в одной таблетке повышает приверженность больных лечению. У 15–20% пациентов контроль АД не может быть достигнут при использовании двух препаратов. В этом случае используется комбинация из трех лекарственных средств и более.

Возможные комбинации классов АГП. Зеленые сплошные линии – предпочтительные комбинации, зеленые пунктирные линии – целесообразные комбинации (с некоторыми ограничениями), черные пунктирные линии – возможные, но менее изученные комбинации, красная сплошная линия – не рекомендуемая комбинация.



При использовании комбинированной терапии следует учитывать, что все комбинации основных АГП (ИАПФ, БРА, тиазидных и тиазидоподобных диуретиков – ТД, β -АБ, дигидропиридиновых и недигидропиридиновых АК) делятся на рациональные, возможные и нерациональные, на что обращено особое внимание в рекомендациях ESH/ESC 2013 г.

Среди комбинаций двух АГП предпочтительными являются: ИАПФ+ТД; БРА+ТД; ИАПФ+АК; БРА+АК; АК+ТД. Целесообразная комбинация (с некоторыми ограничениями) – β -АБ+ТД. К нерациональным относится комбинация двух разных блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (см. рисунок).

АГ является одним из важнейших факторов риска развития ИБС, а также ее осложнений. Она является самым частым сопутствующим состоянием при ИБС, так как встречается в 60% случаев. С другой стороны, и среди пациентов с АГ ИБС выявляется очень часто. По предварительным результатам эпидемиологического этапа российской национальной программы ПРЕМЬЕРА, в ходе которого изучалась частота обнаружения АГ и ИБС (отдельно и в сочетании), последняя была выявлена у 66% больных АГ. Таким образом, можно утверждать, что пациенты с сочетанием АГ и ИБС являются самой многочисленной группой как в популяции пациентов с АГ, так и в популяции больных с ИБС. В связи с этим лечение пациентов с сочетанием АГ и ИБС занимает центральное место в структуре вторичной профилактики ССЗ и должно соответствовать современным рекомендациям по лечению этих состояний.

При ведении таких больных в амбулаторных условиях необходимо учитывать основные цели лечения ИБС, которые представляют собой прежде всего улучшение прогноза (отдаленного исхода заболевания), что может увеличивать продолжительность и улучшение качества жизни пациентов. Программа ведения больных, страдающих АГ и ИБС, включает в себя разнообразные мероприятия, в том числе использование медикаментозных препаратов, способных купировать проявления ИБС, а также предотвращать обострения данного заболевания. Медикаментозные препараты, используемые в этом случае, должны осуществлять антиатеросклеротическое, антиангинальное, антиишемическое и антитромботическое действие.

Препараты, используемые при лечении ИБС, в том числе и после инфаркта миокарда (ИМ), имеют разную доказательную базу. Наибольшее значение имеет использование препаратов, относящихся к классу IA (полезность и эффективность лечения несомненна и доказана в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях). Фактически это те препараты, которые обязательно (при отсутствии противопоказаний) нужно применять всем пациентам при ИБС, особенно после ИМ. К классу IA относятся:

- ацетилсалициловая кислота (при отсутствии противопоказаний);
- β -АБ (при отсутствии противопоказаний);
- ИАПФ;
- гиполипидемические препараты.

Среди препаратов, продемонстрировавших способность оказывать положительное влияние при ИБС (с АГ и без нее), особое место занимают блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). РААС играет центральную роль как в возникновении АГ, так и в реализации патофизиологических процессов, которые в конечном итоге приводят к серьезным ССО, таким как мозговой инсульт, ИМ, сосудистое ремоделирование, нефропатия, застойная сердечная недостаточность и др.

ИАПФ стали одним из первых классов препаратов, доказавших свою эффективность в отношении предотвращения сердечно-сосудистых событий. Создание ИАПФ было связано с революционными изменениями в подходах к лечению пациентов с АГ и высоким риском ССЗ. С патогенетической точки зрения ИАПФ уменьшают эф-

фекты ангиотензина II путем блокирования последнего этапа превращения ангиотензина I в ангиотензин II. Какие же задачи, помимо снижения АД, решают у пациентов с ИБС препараты, блокирующие РААС?

Показано, что ИАПФ обладают антиатеросклеротическими свойствами, снижая продукцию ряда молекул адгезии, участвующих в формировании атеросклеротических бляшек, улучшают эндотелиальную функцию, снижают оксидативный стресс, уменьшают концентрацию в плазме провоспалительных цитокинов. Так, в субисследовании PERTINENT в рамках исследования EUROPA (European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease) было продемонстрировано, что ингибирование АПФ периндоприлом способно улучшать эндотелиальную функцию в соответствии со степенью снижения ангиотензина II, повышать уровень брадикинина и оксида азота, уменьшать апноэ и снижать уровень фактора некроза опухоли. Результаты целого ряда исследований свидетельствуют в пользу того, что блокада РААС может оказать положительное действие на структуру крупных артерий: их жесткость и толщину интима-медиа, прежде всего общей сонной артерии. К такого рода свидетельствам, в частности, относятся данные о том, что РААС может вносить вклад в повышение жесткости сосудистой стенки путем изменения структуры внеклеточного матрикса в медиа-слое сосуда, а также то, что у лиц с увеличением толщины интима-медиа общей сонной артерии имеются повышенные уровни АПФ. Результаты проведенного многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования EUROPA доказали преимущество использования периндоприла у больных с сочетанной патологией АГ и ИБС не только в качестве гипотензивного средства, но и как препарата с кардиопротективными эффектами с возможностью использования его для вторичной профилактики. Положительное влияние на прогноз периндоприла у больных с наличием АГ, ИБС, факторами риска сердечно-сосудистых событий подтверждается и в других многоцентровых исследованиях: ASCOT, ADVANCE, PROGRESS, PREMI, PEP-CHF, PERSPECTIVE.

Амлодипин является АК группы дигидропиридинов длительного действия и входит в число рекомендованных гипотензивных препаратов, а также обладает антиишемическими свойствами. Проведенное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TOMHS (Treatment of mild hypertension study) по сравнению представителей основных групп АГП выявило способность амлодипина не только снижать АД у больных АГ, но и оказывать наиболее выраженный эффект по снижению массы миокарда левого желудочка (ЛЖ). Снижение АД на фоне терапии амлодипином не сопровождалось выраженным изменением частоты сердечных сокращений. Кардиопротективный эффект амлодипина у больных АГ был подтвержден и другими многоцентровыми исследованиями: ALLHAT, VALUE, ASCOT, ACCOMPLISH.

Эффективность использования амлодипина у больных с ИБС была изучена в многочисленных исследованиях. В многоцентровом исследовании CAPE изучалось влияние амлодипина на частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии по данным мониторингирования электрокардиографии в течение 2 сут. Полученные данные подтвердили антиишемическую эффективность препарата, оцененную по эпизодам депрессии сегмента ST. В группе больных, получавших амлодипин, отмечали также снижение приступов стенокардических болей и потребность дополнительного применения нитратов.

Изучение влияния амлодипина на прогноз у больных с ИБС проводилось в исследовании PREVENT. Было выявлено снижение числа госпитализаций, связанных с сердечной патологией, и потребностей в проведении операций реваскуляризации миокарда, снижение декомпенсаций хронической сердечной недостаточности (ХСН) и частоты ангинозных приступов. В исследованиях PREVENT, CAMELOT, CAPARES проводилось изучение антиатеро-

склеротического действия амлодипина. Больным с ИБС применяли ангиографическое исследование коронарных сосудов. Были подтверждены антиишемические, антиатеросклеротические эффекты амлодипина, а также снижение риска развития ССО.

Периндоприла аргинин и амлодипин с эффектом применяются в лечении АГ и ИБС. Препараты используются как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. В рекомендациях ESH/ESC 2013 г. отмечается, что применение комбинаций из фиксированных доз двух АПФ в одной таблетке обладает рядом преимуществ: уменьшает число таблеток для ежедневного приема, повышает приверженность лечению и эффективнее контролирует АД. На современном этапе существуют комбинированные препараты с разной дозировкой входящих в него компонентов, что позволяет индивидуализировать лечение. В настоящее время для лечения АГ появилась новая фиксированная комбинация ИАПФ периндоприла аргинин и АК амлодипина (Престанс). Препарат разработан в 4 вариантах: 5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг. За счет комбинации периндоприла аргинина и амлодипина достигается синергичное действие, обуславливающее выраженный антигипертензивный эффект. Так, исследованием КОНСТАНТА было подтверждено, что Престанс приводит к быстрому, хорошо переносимому снижению АД и нормализации его у 80% больных. Доступность Престанса в 4 дозировках позволяет использовать препарат при любой степени АГ.

Рекомендованная схема приема – 1 таблетка 1 раз в сутки – способствует повышению приверженности пациентов лечению. На фоне терапии Престансом увеличивается и мотивация к лечению.

За счет комбинации периндоприла аргинина/амлодипина препарат с успехом может быть применен у больных с сочетанной патологией АГ и ИБС для снижения АД, достижения контроля за приступами стенокардии и вторичной профилактики ССО.

Проведенные исследования STRONG и SYMBIO по применению Престанса подтверждают его высокую гипотензивную эффективность у больных АГ, включая пациентов с неконтролируемой АГ. Фиксированная комбинация периндоприла аргинина с АК амлодипином (Престанс, Лаборатории Сервье, Франция) может быть рекомендована больным АГ с сопутствующей ИБС для достижения антигипертензивного, антиангинального, антиатеросклеротического и профилактического эффектов.

Список использованной литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Российские рекомендации, 4-й пересмотр. 2010.
2. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации ВНОК. Кардиоваск. терапия и профилактика. (Прил. 2). 2011; 10 (6): 1–64.
3. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Лукьянова ЕА. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013; 6: 25–34.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. №708н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)».
5. Рекомендации Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. по лечению артериальной гипертензии. J Hypertension 2013; 31 (7): 1281–357.
6. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии 2009 г.
7. Чукаева ИИ, Клетикова МВ, Орлова НВ и др. Выраженность маркеров воспаления у женщин с артериальной гипертензией и ожирением на фоне нарушений липидного обмена. Системные гипертензии. 2011; 8 (1): 48–53.
8. Школа здоровья. Артериальная гипертензия. Материалы для пациентов. Под ред. РГ.Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

— * —