

К ПРОБЛЕМЕ СОЧЕТАНИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ВСЕ ЛИ ИЗУЧЕНО?

Часть II. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность

Л.В. Масляева, С.Н. Коваль

Институт терапии имени А.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, общие патогенетические механизмы, терапевтические подходы.

По данным фремингемского исследования, артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частой причиной развития хронической сердечной недостаточности (СН) [39]. Показано, что признаки декомпенсации сердца при повышенном артериальном давлении (АД) проявлялись в 6 раз чаще, чем при нормальном его уровне. В исследовании ЭПОХА было установлено, что 75,4% мужчин и 83,1% женщин с различными стадиями хронической СН в анамнезе или на момент обследования имели АГ [2]. По данным D. Levy, многофакторный анализ показывает, что риск развития СН при АГ составляет для мужчин — 2,07, для женщин — 3,35, при популяционном риске — соответственно 39 и 59% [43].

В настоящее время хроническую СН рассматривают как синдром, развивающийся в результате различных поражений сердца, при котором нарушается функция желудочков, обеспечивающая адекватный выброс крови. Снижение сердечного выброса — главный фактор, запускающий соответствующие системные реакции организма, которые сначала носят компенсаторный характер, а затем трансформируются в патогенные и действуют по принципу «порочного круга». Воронков Л.Г. в развитии хронической СН выделяет два основных патофизиологических момента — это нейрогуморальная активация и ремоделирование сердца [7]. В процессах нейрогуморальной активации ключевое значение имеет повышение активности так называемых мобилизационных нейрогуморальных систем — РАС, симпатoadренальной системы (САС), эндотелина-1, вазопрессина, альдостерона, участвующих, как известно, и в патогенезе АГ. Эффекты их хронической стимуляции до-

минируют над сосудорасширяющим, диуретическим, антипролиферативным действием «контррегуляторных» нейрогуморальных систем — натрийуретических пептидов, брадикинина, азота оксида, вазодилаторных простагландинов (простаглицлина и простаглицлина E₂), адренормедулина. Пусковым фактором развития СН у больных с АГ является перегрузка сердца давлением [4, 18].

Экспериментальные и клинические исследования последних лет показали, что наибольшее значение в развитии хронической СН имеют РАС и САС. Так выявлены следующие эффекты АП, имеющие отношение к становлению и прогрессированию хронической СН, в том числе и у больных с АГ [23]:

- мощное вазоконстрикторное действие, расширяющееся как на артерии, так и на вены;
- стимулирующее влияние на биосинтез и секрецию альдостерона, который вызывает задержку жидкости и повышение объема циркулирующей крови;
- регуляция баланса жидкости посредством усиления реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек и повышения тонуса приносящих артериол клубочков;
- увеличение объема циркулирующей крови путем стимуляции жажды и повышения секреции вазопрессина (антидиуретического гормона) из гипофиза;
- стимуляция выброса катехоламинов из мозгового вещества надпочечных желез;
- участие в снижении чувствительности почек к предсердному натрийуретическому фактору как основной системе, противостоящей эффектам РАС, САС, вазопрессина.

Кроме того, А II является фактором роста кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, оказывает митогенное и стимулирующее действие на рост фибробластов в миокарде и сосудистой стенке, то есть активно участвует в процессах ремоделирования сердца и сосудов, что еще более усугубляет течение СН. Доказано участие А II и в механизмах апоптоза кардиомиоцитов как важном звене патогенеза СН [30].

Эффекты длительной активации САС при хронической СН [16]

Повышение потребности в кислороде (ишемия)
Тахикардия (депрессия силы сокращения)
Проаритмия

Даун-регуляция бета-адренорецепторов:

- снижение чувствительности к катехоламинам;
- повышение уровней ренина и АП

Прямая миокардиальная токсичность:

- перегрузка кардиомиоцитов кальцием;
- индукция iNOS (индуцибельной синтазы азота оксида);
- стимуляция апоптоза кардиомиоцитов;
- оксидантный стресс.

Установлено, что в механизмах формирования хронической СН не менее важную роль играет эндотелиальная дисфункция [7, 16] — еще один патогенетический «объединитель» АГ и СН. Показано, что при СН снижение синтеза NO обусловлено ускоренным распадом брадикинина и недостаточной стимуляцией брадикининовых β_2 -рецепторов клеток эндотелия, что вызвано повышенной активностью эндотелиального АПФ [6]. В то же время установлено, что в кардиомиоцитах при хронической СН отмечается повышенный синтез азота оксида, который в больших количествах способен оказывать прямое токсическое действие на миокард, активировать процессы интерстициального роста и фиброза, что усиливает отрицательное инотропное действие NO на сердечную мышцу и вызывает ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) [37].

Одной из составляющих ремоделирования сердца при хронической СН является гипертрофия миокарда [7]. Доказано, что при АГ гипертрофия ЛЖ имеет большое значение в развитии хронической СН независимо от пола пациентов, однако это характерно, главным образом, для случаев злокачественной АГ [14]. Алмазов В.А и Шляхто Е.В. отрицают участие только одной АГ без сопутствующей ИБС в развитии классической «систолической» СН [3]. Зато установлен факт раннего нарушения у больных с АГ диастолической функции гипертрофированного ЛЖ [4], что обусловлено как увеличением его массы, так и повышением содержания в миокарде коллагена с развитием интерстициального фиброза. Показано, что наиболее часто диастолическая дисфункция встречается у пожилых больных с АГ [4] и женщин с систолической гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) с фиброзом [45].

Лечение больных с АГ с проявлениями хронической СН, согласно существующим рекоменда-

циям, зависит от характера нарушения функции левого желудочка [18, 52]. При систолическом варианте СН (фракция выброса ЛЖ (ФВлж) < 45%) у лиц с АГ в качестве препаратов первого выбора предпочтение следует отдавать диуретикам и ингибиторам АПФ [18, 52, 17].

Среди мочегонных можно использовать как тиазидные и тиазидоподобные, так и петлевые и калийсберегающие диуретики. При необходимости возможно сочетание мочегонных препаратов с разными механизмами действия.

Влияние диуретиков на патогенетические механизмы СН выражается в уменьшении отеочного синдрома и снижении сосудистого тонуса, что приводит к периферической вазодилатации, уменьшению притока крови к сердцу, понижению внутрижелудочкового давления и улучшению морфофункциональных характеристик сердца [16]. Сообщается, что тиазидные диуретики в эксперименте могут повышать активность нейрональной NO-синтазы в maculae densa и эндотелиальной NO-синтазы в почечных сосудах [5]. В то же время высказывается сомнение в свойстве диуретических средств улучшать эндотелийзависимую вазодилатацию сосудов у больных с хронической СН [12].

Калийсберегающие диуретики в настоящее время рассматривают в качестве особой группы препаратов, которые не только конкурентно блокируют эффекты альдостерона на рецепторном уровне и нарушают его биосинтез, но и обладают целым рядом очень ценных свойств: установлено, что антагонисты альдостерона способны предотвращать развитие интерстициального и периваскулярного фиброза (воздействие на процессы ремоделирования!), позитивно влиять на обмен магния и суточную вариабельность ритма сердца, что способствует уменьшению вероятности развития тяжелых желудочковых аритмий при хронической СН [15]. При декомпенсации хронической СН спиронолактон рекомендуется принимать в высоких дозах (150—300 мг/сут) до достижения компенсации, но не более 2—3 нед, в дальнейшем для длительного лечения следует применять низкие дозы (25—50 мг/сут) в сочетании с ингибиторами АПФ и бета-блокаторами [17, 15]. Исследование RALES-004 продемонстрировало высокую эффективность именно небольших доз спиронолактона в отношении улучшения прогноза больных с хронической СН и ФВлж \leq 35% [50].

Остается открытым вопрос о влиянии диуретиков на прогноз жизни при хронической СН. С одной стороны, доказано, что у больных с АГ тиазидные и тиазидоподобные мочегонные способны предупреждать развитие СН (исследование SHEP [51]), а с другой — установлено, что у пациентов с хронической СН они повышают смертность, в основном за счет увеличения частоты аритмической смерти (исследование SOLVD [57]). В последних рекомендациях по диагностике и лечению хронической СН подчеркивается, что диуретики, уменьшая симптомы СН, улучшают качество жиз-

ни больных, однако не замедляют прогрессирование болезни и не улучшают прогноз [52].

Положительный эффект ингибиторов АПФ у больных с АГ с систолической формой СН обусловлен снижением уровней А II, альдостерона, вазопрессина, что сопровождается усилением диуреза, натрийуреза и уменьшением гиперволемии [16]. Большое значение имеет вызываемая ингибиторами АПФ дилатация вен за счет увеличения уровня сосудорасширяющих кининов, приводящая к уменьшению венозного возврата (преднагрузка) и объема желудочков. Перечисляются и другие эффекты этих препаратов, играющие важную роль в повышении сократительной способности ЛЖ и сердечного выброса у больных с АГ с систолическим типом СН: антигипертензивный, сосудорасширяющий с уменьшением периферического сосудистого сопротивления и постнагрузки на сердце, угнетающее влияние на симпатическую активность, ингибирование процессов ремоделирования сердца и сосудов, коронаролитическое, ангиошемическое и дезагрегационное действия [16]. Сообщается об улучшении функции эндотелия у больных с СН под влиянием ингибиторов АПФ. Установлено, что эти препараты способны стимулировать образование оксида азота за счет предотвращения расщепления брадикинина, улучшения характеристик β_2 -брадикининовых рецепторов эндотелиальных клеток [1] и нормализации деятельности мускариновых М-рецепторов эндотелия с восстановлением вазодилатирующего эффекта ацетилхолина [11].

В целом ряде многоцентровых рандомизированных клинических исследований (CONSENSUS, SOLVD, V-HeFT II — эналаприл, MHFT — каптоприл, AIRE — рамиприл, TRACE — трандолаприл) была продемонстрирована способность ингибиторов АПФ существенно улучшать прогноз у пациентов с хронической СН [19, 24, 40, 41, 56, 57]. На основании результатов данных трайлов этот класс препаратов стал обязательным компонентом лечения всех лиц с хронической СН по систолическому типу.

Как и в случае сочетания АГ с ИБС, при АГ, осложненной СН с систолической дисфункцией ЛЖ, остается нерешенным вопрос применения родственных ингибиторам АПФ класса препаратов — АРА II. В исследованиях ELITE-II и RESOLVD было установлено, что они по влиянию на функцию ЛЖ и показатели смертности у больных с хронической СН ничем не отличались от ингибиторов АПФ и даже продемонстрировали тенденцию к большей частоте внезапной сердечной смерти [44, 49]. В этой связи рекомендовано использовать АРА II пока как альтернативу ингибиторам АПФ в случае непереносимости последних.

Противоречивы данные и в отношении эффективности комбинации АРА II и ингибиторов АПФ при хронической СН. Известны как отрицательные результаты влияния на выживаемость больных с СН их совместного приема (исследование ValHeFTII [25]), так и положительные (исследова-

ние CHARM [48]). В последней версии Рекомендаций Европейского кардиологического общества (2005) считается возможным назначение АРА II в комбинации с ингибиторами АПФ тем пациентам, у которых сохраняются симптомы СН [52], что, на наш взгляд, следует использовать довольно осторожно.

Таким образом, показания для применения АРА II и их комбинации с ингибиторами АПФ в лечении больных с хронической СН остаются очень ограниченными, и для выяснения истинного места этого класса препаратов в терапевтических подходах при СН требуются дальнейшие исследования.

В качестве дополнения к стандартному лечению диуретиками и ингибиторами АПФ всем пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ и хронической СН II—IV функциональных классов по классификации NYHA рекомендуется назначение бета-адреноблокаторов [52]. Показано, что их комбинирование с ингибиторами АПФ в большей степени уменьшает смертность и количество госпитализаций от сердечно-сосудистых причин у больных с хронической СН, чем лечение одними ингибиторами АПФ [34].

К возможным механизмам действия бета-адреноблокаторов у пациентов с АГ с систолической дисфункцией ЛЖ относят: угнетение активации САС и РАС (снижение высвобождения ренина в результате блокады β_1 -адренорецепторов юкстагломерулярных клеток, угнетение центральных симпатических импульсов, уменьшение ишемии миокарда за счет снижения потребности его в кислороде в результате отрицательного инотропного действия, антиаритмический эффект, профилактика токсического действия норадреналина на кардиомиоциты/апоптоз путем предотвращения увеличения концентрации циклического АМФ и переполнения кальцием кардиомиоцитов, регуляция функции бета-адренорецепторов [10]. Кроме того, отдельные бета-блокаторы, как было показано в экспериментах и клинических исследованиях, способны влиять на активность системы эндотелина, уменьшая его биосинтез и повышенную экспрессию гена препроэндотелина-1 (карведилол, небиволол) [21], а также достоверно уменьшать уровень провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина- 1β) и предупреждать снижение уровня противовоспалительного интерлейкина -10 при хронической СН (бисопролол) [8], предотвращать ремоделирование сердца (карведилол) и пролиферацию гладкомышечных клеток (карведилол, небиволол) [21], оказывать прямое антиоксидантное действие, не связанное с блокадой адренорецепторов (карведилол) [59]. Подчеркивается, что по способности замедлять апоптоз кардиомиоцитов карведилол превосходит другие бета-адреноблокаторы, что обусловлено его антиоксидантными свойствами [35].

При нарушении систолической функции ЛЖ до недавнего времени назначали только три бета-блокатора: бисопролол, метопролол CR/XL (форма замедленного высвобождения), карведилол. В иссле-

дованиях CIBIS II (биспролол), MERIT-HF (метопролол CR/XL), COMET (сравнительное исследование карведилола с метопрололом у больных с хронической СН), COPERNICUS (применение карведилола при тяжелой СН) и других было показано, что эти препараты достоверно улучшали функциональный класс хронической СН, уменьшали частоту и длительность госпитализаций, улучшали качество жизни больных, снижали смертность [22, 29, 46, 47]. Исследование SENIORS продемонстрировало благоприятное влияние на выживаемость больных с хронической СН пожилого возраста еще одного бета-адреноблокатора с NO-модулирующими свойствами — небиволола [36]. В исследовании ENECA небиволол у пациентов с хронической СН увеличивал ФВлж на 35,7% (исходная ФВ составляла 35%), в то время как в группе плацебо ФВлж возросла только на 19% [33]. В настоящее время небиволол наряду с биспрололом, метопрололом CR/XL и карведилолом разрешен к применению при хронической СН систолического типа [52].

Разработаны основные принципы назначения и режимы дозирования вышеперечисленных бета-блокаторов при систолической форме хронической СН, которые учитывают фазность влияния этих препаратов на сократимость миокарда: показано снижение сердечного выброса в первые дни и недели приема бета-блокаторов и дальнейшее постепенное его увеличение с достижением максимума через 6—12 мес непрерывного лечения [13]. В этой связи терапию бета-адреноблокаторами рекомендуют начинать с приема 1/8 терапевтической дозы. Ее увеличивают медленно: 1 раз в 2 — 4 нед. Сообщается о более быстром улучшении гемодинамики под влиянием карведилола [42]. Обязательное условие назначения бета-блокаторов при хронической СН — стабильное состояние гемодинамики [10, 17]. В исследовании CIBIS III было показано, что лечение больных с хронической СН можно начинать как с ингибиторов АПФ, так и с бета-блокаторов, при этом не обязательно дожидаться, когда будет подобрана доза ингибитора АПФ [60]. Указывается, что карведилол является единственным бета-блокатором из четверки, предлагаемой для лечения наиболее тяжелого контингента больных с хронической СН — пациентов с IV функциональным классом по NYHA и ФВлж < 25% [47].

АК, являясь эффективными препаратами в терапии АГ, при сочетании этого заболевания с хронической СН по систолическому типу считаются противопоказанными, что особенно касается дилтиазема и верапамила, обладающих отрицательным инотропным действием [26, 54]. В отношении применения дигидропиридиновых АК последнего поколения при хронической СН, согласно данным литературы, мнения разноречивы. В исследовании ALLHAT [55] амлодипин достоверно увеличивал риск развития хронической СН и фатальной хронической СН по сравнению с лизиноприлом и хлорталидоном. Однако в исследовании PRAISE-2

[54] амлодипин по влиянию на общую и сердечно-сосудистую смертность у больных с тяжелой хронической СН (III — IV функциональные классы) ничем не отличался от плацебо. Другой дигидропиридиновый АК фелодипин также не увеличивал, но и не уменьшал выживаемость больных с СН [26]. Иными словами, и амлодипин, и фелодипин в крупных контролируемых исследованиях показали свою безопасность при СН с нарушенной систолической функцией ЛЖ: главное, они не увеличивали смертность пациентов. В последних европейских рекомендациях (2005) у больных с хронической СН разрешено применение лишь этих двух АК и то только в случае сопутствующей АГ и отсутствия при этом антигипертензивного эффекта от ингибиторов АПФ, бета-блокаторов и диуретиков [52].

Из других антигипертензивных препаратов у больных с АГ и сопутствующей СН по систолическому типу возможно применение прямого вазодилатора гидралазина с изосорбида динитратом. Эту комбинацию назначают в случае непереносимости ингибиторов АПФ или АРА II [52]. Однако ситуация с применением прямых вазодилаторов у пациентов с СН неоднозначна. Сообщается об увеличении риска развития жизнеопасных желудочковых аритмий при тяжелой СН под влиянием приема этих препаратов, что обусловлено их способностью стимулировать САС [38]. В исследовании V-HeFT II комбинация гидралазина и изосорбида динитрата у больных с хронической СН более значимо увеличивала ФВлж, чем эналаприл, но и количество летальных исходов в группе пациентов, принимавших эту комбинацию, было достоверно выше, чем в группе больных, принимавших ингибитор АПФ [24]. В то же время в других работах показано, что гидралазин в сочетании с изосорбида динитратом при СН способен улучшать качество жизни и снижать смертность [53].

Мы не смогли найти в литературе каких-либо данных о целесообразности применения при хронической СН с систолической дисфункцией ЛЖ таких антигипертензивных препаратов, как альфа-адреноблокаторы. Известно, что часть исследования ALLHAT [20], посвященная изучению эффективности длительно действующего альфа-адреноблокатора доксазозина, была досрочно прекращена из-за более высокой частоты развития застойной СН и других сердечно-сосудистых осложнений.

Неудачей закончились исследования по применению при систолическом типе хронической СН антагонистов эндотелина-1 и ингибиторов нейтральной эндопептидазы, считавшихся перспективными и в лечении больных с АГ. В исследовании EARTH селективный блокатор специфических эндотелиновых рецепторов подтипа А дарузентан, который применили у больных с хронической СН II—III функциональных классов, оказался клинически неэффективным [27]. В исследовании OVERTURE было показано, что ингибитор вазопептидаз омапатрилат по влиянию на основные показатели прогноза хронической СН ничем не отличался от

эналаприла, зато достоверно чаще вызывал развитие ангионевротического отека [28].

Есть указания, что не проведены крупные проспективные исследования по разработке терапевтических подходов к лечению диастолического типа СН [18, 16, 52], что особенно актуально для больных с АГ. В 1997 году Европейское общество кардиологов предложило следующие общие направления терапии больных с хронической СН по диастолическому типу [58]:

- предпочтительны препараты, замедляющие атриоventрикулярную проводимость, с целью контроля за частотой сердечных сокращений и увеличения периода диастолического наполнения — бета-блокаторы и верапамил;

- ингибиторы АПФ для прямого и опосредованного (через уменьшение ГЛЖ) расслабления миокарда;

- диуретики (с осторожностью, без выраженного снижения преднагрузки);

- нитраты — при ишемии миокарда;

- сердечные гликозиды противопоказаны (если нет одновременного снижения систолической функции).

В последней версии Рекомендаций Европейского общества кардиологов (2005) предлагаются те же медикаментозные подходы, подчеркивается их гипотетический характер ввиду недостаточности данных о пациентах с диастолической дисфункцией ЛЖ [52].

Считается, что АК из группы верапамила улучшают диастолическое наполнение ЛЖ благодаря отрицательному хронотропному эффекту, снижению АД и влиянию на выраженность ГЛЖ [16]. Однако главное в действии верапамила при диастолической СН — его способность улучшать расслабление кардиомиоцитов, снижая содержание ионов кальция внутри клеток. В этой связи применение верапамила особенно эффективно при расстройствах диастолического наполнения ЛЖ, обусловленных нарушениями активной релаксации [16].

Положительные эффекты бета-адреноблокаторов при нарушении диастолической функции ЛЖ связывают с урежением сердечных сокращений и удлинением диастолы, регрессией ГЛЖ, снижением системного АД, уменьшением ишемии миокарда [16, 18]. Показано, что бета-блокаторы повышают диастолический резерв сердца (резерв преднагрузки) за счет повышения сократительной способности предсердий, особенно при нагрузочных пробах [16].

Эффективность ингибиторов АПФ при диастолическом типе хронической СН обосновывают прежде всего их способностью вызывать регресс ГЛЖ и улучшать эластические свойства миокарда, в частности за счет торможения синтеза коллагена в мышечной ткани [32]. Установлено выраженное влияние ингибиторов АПФ на гипертрофию миокарда, что вызвано как блокадой активности сердечной РАС, так и уменьшением постнагрузки на ЛЖ, в первую очередь за счет значимого сниже-

ния АД [32]. Вместе с тем, указывается на свойства ингибиторов АПФ, которые могут усугубить проявления диастолической дисфункции ЛЖ: это выраженный венодилатирующий эффект, следствием которого является уменьшение венозного возврата к сердцу и ухудшение наполнения ЛЖ [16, 18]. Убедительных данных в пользу однозначно положительного влияния ингибиторов АПФ на нарушенную диастолическую функцию ЛЖ, полученных в ходе многоцентровых проспективных исследований, в литературе не встречаются. Ольбинская Л.И. и Сизова Ж.М. сообщают о крупном исследовании PEP-SHF по изучению эффективности периндоприла у более чем 1000 больных с хронической СН пожилого возраста, имеющих незначительную систолическую (ФВлж > 40%) и диастолическую дисфункцию [16].

Проводят небольшие клинические исследования характера воздействия различных ингибиторов АПФ на диастолическую функцию ЛЖ у больных с АГ. Показано, что лизиноприл наиболее влияет на период активного мышечного расслабления ЛЖ, периндоприл — на раннюю фазу диастолы, отражающую эластичность и способность к пассивной растяжимости желудочка, эналаприл заметно повышает ФВлж, что способствует улучшению параметров диастолической функции этого отдела сердца [9]. Авторы рекомендуют учитывать особенности влияния разных ингибиторов АПФ на диастолическую функцию ЛЖ и предлагать их дифференцированное назначение при АГ в зависимости от типа нарушения этой функции сердца.

Сообщается о способности высоких доз АРА II снижать частоту госпитализаций у больных с диастолической дисфункцией ЛЖ [61].

Возможное неблагоприятное действие диуретиков на диастолическую функцию ЛЖ при СН связывают с развитием избыточного диуреза [16]. Это приводит к снижению конечнодиастолического давления в ЛЖ с уменьшением ударного объема и сердечного выброса. Кроме того, указывается на активацию ренина в случае длительного применения диуретиков, что также способствует усугублению диастолической дисфункции ЛЖ.

Такой класс антигипертензивных препаратов, как АК (в частности фелодипин) в случае нарушения диастолического расслабления может увеличивать ригидность миокарда и тем самым усугублять диастолическую дисфункцию ЛЖ [31].

Таким образом, в отличие от больных с АГ с систолическим типом хронической СН медикаментозные подходы к лечению лиц с нарушенной диастолической функцией ЛЖ разработаны только в общем, что, по всей видимости, связано с недостатком научных данных относительно механизмов развития диастолической дисфункции ЛЖ и отсутствием многоцентровых контролируемых исследований по лечению таких пациентов. При этом следует подчеркнуть, что для огромной когорты больных с АГ проблема диастолической дисфункции ЛЖ и разработки соответствующей патогенетической терапии является

особенно актуальной и поэтому требует своего разрешения.

Несмотря на то, что вопросы медикаментозного лечения хронической СН по систолическому типу, в том числе у больных с АГ, разработаны достаточно удовлетворительно и базируются на данных доказательной медицины, необходимость в продолжении исследований в этой области сохраняется. Так следует глубже изучить преимущества применения при систолической дисфункции ЛЖ АРА II и их комбинации с ингибиторами АПФ. Необходи-

мо далее исследовать эффективность и безопасность дигидропиридиновых АК последних поколений с улучшенными фармакодинамическими свойствами, что позволит расширить показания к их назначению при хронической СН. Хочется надеяться, что отрицательные результаты по применению новых классов препаратов — антагонистов эндотелина-1 и ингибиторов вазопептидаз (применение которых патогенетически обосновано и у больных с АГ) не остановили исследователей, и что работа в этом направлении будет продолжена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами АПФ // *Cons. Med.*— 2001.— № 3 (2).— С. 61—65.
2. Агеев Ф.Т., Фомин В.Ю., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Распространенность артериальной гипертонии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА // *Кардиол.*— 2004.— № 11.— С. 50—54.
3. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Кардиология для врача общей практики. Том 1. Гипертоническая болезнь.— СПб: СПбГМУ, 2001.— 128 с.
4. Беленков Ю.Н. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность. В кн.: Руководство по артериальной гипертонии / Под ред. акад. Чазова Е.И., проф. Чазовой И.Е.— М.: Media Medica, 2005.— С. 300—312.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью.— М.: Инсайт, 1997.— 77 с.
6. Волин М.С., Дэвидсон К.А., Каменская П.М. и др. Механизмы передачи сигнала оксидант-оксид азота в сосудистой ткани // *Биохимия.*— 1998.— Т. 63, № 7.— С. 958—965.
7. Воронков Л.Г. Патогенез и клиническая диагностика хронической сердечной недостаточности // *Doctor.*— 2001.— № 4 (8).— С. 12—17.
8. Дзяк Г.В., Гончаров О.С. Застосування селективного β-адреноблокатора бисопрололу в лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю.— *Кардіологу-практику.*— 2006.— № 1 (4).— С. 1—5.
9. Евсиков Е.М., Люсов В.А., Байкова О.А. и др. Особенности воздействия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на диастолическую функцию левого желудочка у больных артериальной гипертензией при продолжительной гипотензивной терапии // *Рос. кардиол. журн.*— 2002.— № 2 (34).— С. 46—49.
10. Жарінов О.Й. Тридцять років використання β-адреноблокаторів для лікування хронічної серцевої недостатності: чи поставлені крапки на «і»? // *Укр. кардіол. журн.*— 2005.— Додаток 4.— С. 15—24.
11. Зодионченко В.С., Агашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности // *РМЖ.*— 2002.— № 10 (1).— С. 11—15.
12. Зодионченко В.С., Погонченкова И.В., Нестеренко О.И. и др. Состояние эндотелия и оксида азота при сердечной недостаточности // *Рос. кардиол. журн.*— 2005.— № 1 (51).— С. 80—87.
13. Мареев В.Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время бета-адреноблокаторов // *Кардиол.*— 1998.— № 12.— С. 4—11.
14. Мареева Г.И. Клиническое применение МР-томографии в оценке состояния сердца при злокачественной и рефракторной артериальной гипертонии. Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1991.
15. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Современное представление о патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности // *Клин. медицина.*— 2000.— № 8.— С. 22—27.
16. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность.— М.: Реафарм, 2001.— 344 с.
17. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Глава 29. Сердечная недостаточность / Рук-во для практикующих врачей. Под ред. Чазова Е.И., Беленкова Ю.Н.— М. Литтерра, 2004.— 20 с.
18. Свищенко Е. Сердечная недостаточность у больных с артериальной гипертензией // *Doctor.*— 2001.— № 4 (8).— С. 40—44.
19. AIRE: The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors in acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure // *Lancet.*— 1993.— Vol. 342.— P. 821—828.
20. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists, Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Lancet.*— 2000.— Vol. 355.— P. 1955—1964.
21. Brehm B.R., Bertsch D., von Fallois J., Wolf S.C. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 2000.— Vol. 36 (5,suppl.1).— P. 401—403.
22. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS -II): a randomized trial // *Lancet.*— 1999.— Vol. 353.— P. 9—13.
23. Cleland J.G.F., Cowburn P. J., Morgan K. Neuroendocrine activity after myocardial infarction — causes and consequences // *Heart.*— 1996.— Vol. 76.— P. 53—59.
24. Cohn J. N., Johnson G., Ziesche S. et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure // *New Engl. J. Med.*— 1991.— Vol. 325.— P. 303—310.
25. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *New Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345.— P. 1667—1675.
26. Cohn J.N., Ziesche S., Smith R. et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group // *Circulation.*— 1997.— Vol. 96.— P. 856—863.
27. Coletta A.P., Louis A.A., Clark A.L. et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology: EARTH (Endothelin A Receptor antagonist Trial in Heart Failure) // *Eur. J. Heart Fail.*— 2002.— Vol. 4.— P. 661—666.

28. Coletta A., Thackray S., Nikitin N., Cleland J.G.F. Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of the American College of Cardiology 2002: 5. OVERTURE and OCTAVE // *Eur. J. Heart Fail.*— 2002.— Vol. 4.— P. 381—388.
29. COMET: principal results. F. Hoffman La Roche Ltd., Basel, 2003.— 5 p.
30. Cook S.A., Poole-Wilson P.A. Cardiac myocyte apoptosis // *Eur. Heart J.*— 1999.— Vol. 20.— P. 1619—1629.
31. Cruickshank J.M., Lewis J., Moore V., Dodd A. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy // *J. Hum. Hypertension.*— 1992.— № 6.— P. 51—54.
32. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy patients. A metaanalysis of 109 treatment studies // *Am. J. Hypertens.*— 1992.— № 5.— P. 95—110.
33. Edes I., Gasior Z., Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study // *Eur. J. Heart Fail.*— 2005.— Vol. 7.— P. 631—639.
34. Exner D.V., Dries D.L., Waclawiw M.A. et al. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the studies of left ventricular dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiology.*— 1999.— Vol. 29.— P. 229—236.
35. Feuerstein G., Yue T.-L., Ma Xo L., Ruffolo R.R. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol // *Progr. Cardiovasc. Dis.*— 1998.— Vol. 41 (Suppl 1), N 1.
36. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. 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.— Vol. 26.— P. 215—225.
37. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target // *Am. J. Cardiol.*— 1997.— Vol. 79.— P. 3—8.
38. Inducible Ventricular arrhythmias and sudden death during vasodilator therapy of severe heart failure / Stevenson W.G., Stevenson L.W., Weiss J., Tillisch J.H // *Am. Heart J.*— 1988.— Vol. 116 (6pl).— P. 1455—1463.
39. Kannel W.B., Castelli W.P., Mc Namara D. et al. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.*— 1972.— Vol. 287.— P. 781—787.
40. Kleber F.X., Niemoller L., Doering W. Impact of converting enzyme inhibition on progression of chronic heart failure: results of the Munich Mild Heart Failure Trial // *Br. Heart J.*— 1992.— Vol. 67.— P. 289—296.
41. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.R. et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *New Engl. J. Med.*— 1995.— Vol. 333.— P. 1670—1676.
42. Lahiri A., Rodrigues E.A., Al-Khawaja I. et al. Effect of a new vasodilating beta-blocking drug, carvedilol, on left ventricular function in stable angina-pectoris // *Am. J. Cardiol.*— 1987.— Vol. 59.— P. 769—774.
43. Levy D., Larsson M.C., Vassan R.S. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure // *JAMA.*— 1966.— Vol. 275.— P. 1557—1562.
44. McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D. et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure // *Circulation.*— 1999.— Vol. 100.— P. 1056—1064.
45. McMurray J., Swedberg K., Hogg K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2004.— Vol. 43.— P. 317—327.
46. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XR Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet.*— 1999.— Vol. 353.— P. 2001—2007.
47. Packer M., Coats A.J.S., Fowler B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *New Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 344.— P. 1651—1658.
48. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: CHARM — Overall programme // *Lancet.*— 2003.— Vol. 352.— P. 759—766.
49. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. on behalf of the ELITE II Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II // *Lancet.*— 2000.— Vol. 355.— P. 1582—1587.
50. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *New Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 341.— P. 709—717.
51. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertension drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA.*— 1991.— Vol. 266.— P. 3255—3264.
52. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) // *Eur. Heart J.*— 2005.— Vol. 26.— P. 1115—1140.
53. Taylor A.L., Ziesche S., Yancy C. et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure // *New Engl. J. Med.*— Vol. 351.— P. 2049—2057.
54. Thackray S., Witte K., Clark A.L. et al. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALLHAT // *Eur. J. Heart Fail.*— 2000.— Vol. 2.— P. 209—212.
55. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT) // *JAMA.*— 2002.— Vol. 288.— P. 2981—2997.
56. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // *New Engl. J. Med.*— 1987.— Vol. 316.— P. 1429—1435.
57. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced ejection fraction and congestive heart failure // *New Engl. J. Med.*— 1991.— Vol. 325.— P. 293—302.
58. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure // *Eur. Heart J.*— 1997.— Vol. 18.— P. 736—753.
59. Weglicki W.D. The antioxidative and antiproliferative effects of carvedilol.— Beringer Mannheim GmbH Ed.— 1994.— 31 p.
60. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III // *Circulation.*— 2005.— Sep 4.— [Epub ahead of print].
61. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM — Preserved Trial // *Lancet.*— 2003.— Vol. 362.— P. 777—781.

**ДО ПРОБЛЕМИ ПОЄДНАНЬ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ
З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ:
ЧИ ВСЕ ДОСЛІДЖЕНО?**

Частина II. Артеріальна гіпертензія та хронічна серцева недостатність

Л.В. Масляєва, С.М. Коваль

У другій частині огляду наведено дані літератури з проблеми коморбідності артеріальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності. Викладено загальні патогенетичні механізми й існуючі медикаментозні підходи до лікування цього поширеного поєднання захворювань.

**TO THE PROBLEM OF COMBINATIONS OF ARTERIAL HYPERTENSION
WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND HEART FAILURE:
HAS EVERYTHING BEEN STUDIED?**

Part II. Arterial hypertension and chronic heart failure

L.V. Maslyayeva, S.N. Koval

The second part of review presents the literature data overview on the problem of comorbidity of arterial hypertension and chronic heart failure. General pathogenetic mechanisms and existent medicinal approaches to the treatment of this widespread diseases combination are discussed.