

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

Часть I.

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца

Л.В. Масляева, С.Н. Коваль

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

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, общие патогенетические механизмы, терапевтические подходы.

В последнее время проблеме ко- и полиморбидности в терапии стали уделять большое внимание. Коморбидность (лат. со — вместе, morbus — болезнь) — сосуществование двух и более заболеваний (полиморбидность) у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных или совпадающих по времени (хронологическая коморбидность). Таким образом, коморбидность включает как случайное сочетание у одного больного разных по этиологии и патогенезу заболеваний, так и нозологическую синтропию, то есть развитие закономерно обусловленных (детерминированных) комбинаций болезней. А.А. Крылов определяет синтропию как «... вид полипатий, когда болезни своеобразно «тянутся» друг к другу, стремятся соединиться или готовят почву одна для другой» [6]. В основе синтропий всегда удается выявить общие или близкие этиологические и/или патогенетические факторы. Изучение проблемы коморбидности особенно актуально по отношению к наиболее распространенным и социально значимым заболеваниям, и в частности, таким, как хронические неинфекционные заболевания сердечно-сосудистой системы.

К ним прежде всего относится артериальная гипертензия (АГ). Ее распространенность, согласно результатам последних исследований, варьирует от 13,6 (в Китае) до 36,8% (в Бельгии) [23]. По данным официальной статистики, в 2005 году распространенность гипертонической болезни (ГБ) в Украине составила 28169,3 на 100 тысяч населения (для сравнения: в 1995 году — 12537,2 на 100 тысяч), а заболеваемость ею — 2586,3 на 100 тысяч населения (10 лет назад — 1040,7 на 100 тысяч) [2]. В структуре распространенности болезней системы кровообращения ГБ занимает первое место

(45,8%), в то время как ишемическая болезнь сердца (ИБС) — второе (33,7%).

АГ является одним из основных факторов риска развития инфаркта миокарда, острого и преходящего нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности (СН), то есть тех состояний, которые приводят к ранней инвалидности и смерти. Среди стран Европы Украина занимает одно из первых мест по уровню смертности от болезней системы кровообращения и мозговых инсультов [15]. Поэтому в Украине с 1999 года реализуется долгосрочная Программа профилактики и лечения АГ.

Общеизвестно, что из заболеваний сердечно-сосудистой системы АГ наиболее часто сочетается с ИБС и хронической СН, роль которых в увеличение смертности и стойкой утраты трудоспособности является определяющей. Комбинации АГ с этими патологиями представляют собой типичные примеры нозологических синтропий.

Выявление общих патогенетических звеньев и этиологических факторов при сочетаниях АГ с ИБС и СН преследует цели как можно более ранней диагностики этих заболеваний, создания комплекса превентивных мер немедикаментозного и медикаментозного характера и разработки рациональных схем лечения указанных синтропий, что, безусловно, потребует модификации антигипертензивной терапии.

Следует отметить, что изучению общих патогенетических механизмов АГ, ИБС и СН и вопросу разработки терапевтических подходов при их сочетаниях посвящены многие исследовательские работы, в том числе многоцентровые контролируемые трайлы, составляющие основу доказатель-

ной медицины. Патогенетическое родство между этими тремя заболеваниями позволило рассматривать их в рамках единого сердечно-сосудистого континуума [26], представляющего собой последовательное развитие ряда патологических состояний, связанных патогенетически и закономерно заканчивающихся фатальным исходом.

Артериальная гипертензия и ИБС

Высокая частота развития ИБС у пациентов с АГ отмечена во многих исследованиях. Так, по данным Российской национальной программы ПРЕМЬЕРА, ИБС была выявлена у 66% больных с АГ, обратившихся в поликлиники в 14 разных регионах страны в течение только одной недели [13].

Установлено, что АГ и ИБС объединяют следующие общие моменты: одинаковые для обоих заболеваний факторы риска (модифицируемые и немодифицируемые) и единые механизмы возникновения и прогрессирования, к которым относят эндотелиальную дисфункцию, нарушение нейрогормональной (нейрогуморальной) регуляции с гиперактивацией прессорных, антидиуретических, проагрегантных и пролиферативных факторов и систем и подавлением/истощением депрессорных, диуретических, антиагрегантных и антипролиферативных, а также патологическое ремоделирование сердца и сосудов [8].

Нарушение функции эндотелия в настоящее время рассматривается как начальный этап атерогенеза [25]. Показано, что повышенное артериальное давление (АД) оказывает повреждающее действие на эндотелиальный слой сосудов, увеличивая пристеночное напряжение сдвига (shear stress) и турбулентный ток крови, особенно в местах бифуркаций артерий [25]. Эндотелиальная дисфункция проявляется, в первую очередь, подавлением синтеза азота оксида (NO), который обладает не только мощным сосудорасширяющим действием, но и блокирует главные звенья атерогенеза: в частности подавляет активацию моноцитов, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и их миграцию в субэндотелиальное пространство, предупреждает агрегацию тромбоцитов [31].

Из нейрогуморальных нарушений исключительно важную роль играет гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) как ее циркулирующего (плазменного), так и, особенно, локального (тканевого) звена. Показано, что ее главный эффекторный гормон — ангиотензин II (А II) участвует в запуске целого ряда процессов, ведущих к формированию атеросклеротической бляшки: продукции эндотелина-1; миграции гладкомышечных клеток из меди и интиму сосуда, их пролиферации и гипертрофии; стимуляции образования супероксидного радикала; активации молекул адгезии и медиаторов воспаления; активации моноцитов/макрофагов; агрегации тромбоцитов; стимуляции выработки ингибитора тканевого активатора плазминогена (ТАП) [8].

Описаны и другие факторы, которые способствуют более быстрому развитию коронарного атеросклероза при АГ: это повышение потребности

миокарда в кислороде вследствие увеличения постнагрузки (повышенное АД); повышенная готовность коронарных артерий при АГ к вазоспазму и их сдавление гипертрофированным миокардом, что также снижает доставку кислорода к сердечной мышце; развитие самой гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) как результат ремоделирования сердца при АГ, сопровождающегося повышением потребности гипертрофированного миокарда в кислороде. Кроме того, снижение доставки кислорода к миокарду при ГЛЖ у пациентов с АГ объясняется также относительным уменьшением количества капилляров на единицу увеличенной массы сердечной мышцы и снижением кровотока в интрамуральных артериях в диастолу из-за нарушения процесса расслабления левого желудочка (ЛЖ), обусловленного его гипертрофией [35]. Считается, что ГЛЖ способствует более раннему проявлению клинических симптомов ИБС у больных с АГ [1]. Показано, что максимальное снижение коронарного кровотока и соответственно наибольшая потребность в кислороде наблюдается при эксцентрической ГЛЖ [50].

Процессы сосудистого ремоделирования при АГ затрагивают и коронарные артерии, что приводит к гипертрофии их мышечного слоя, уменьшению диаметра их просвета и ограничению коронарного кровотока [35].

Таким образом, АГ и ИБС имеют немало общих патогенетических механизмов, объясняющих их синтропию, что позволяет применять единые подходы к терапии этого нозологического сочетания. К этим общим патофизиологическим процессам, согласно имеющимся данным, можно отнести эндотелиальную дисфункцию, развитие нейрогуморального регуляторного дисбаланса и патологическое ремоделирование сердца и сосудов.

Говоря о существующих схемах терапии рассматриваемого коморбидного состояния, следует особо отметить, что медикаментозное лечение больных с АГ в сочетании с ИБС базируется, главным образом, на данных доказательной медицины.

В отечественных и зарубежных рекомендациях по профилактике и лечению АГ такие пациенты отнесены к группе очень высокого риска, даже если АД у них повышается незначительно — до 140/159/90—99 мм рт. ст. [10, 12, 33, 58]. Им показана незамедлительная медикаментозная терапия. Препаратами выбора в случае сочетания АГ и ИБС во всех рекомендациях признаны, в первую очередь, β -адреноблокаторы, а также антагонисты кальция (АК) длительного действия и ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов А II (АР АП) [10, 12, 33, 58].

Назначение β -блокаторов считается обязательным компонентом терапии в случаях как стабильной стенокардии, так и острого коронарного синдрома — ОКС (независимо от его клинического варианта), а также инфаркта миокарда [10, 12, 33, 58]. При сочетании АГ со стабильной стенокардией эффективность β -блокаторов обусловлена прежде всего их антиишемическим действием, в основе которого лежит феномен устранения дисбаланса между пот-

реблением миокардом кислорода и его доставкой благодаря отрицательным хронотропному и инотропному эффектам, а также антигипертензивному действию этих препаратов. Указывается, что в лечении стабильной стенокардии напряжения одинаково эффективны все группы β -блокаторов: и неселективные, и кардиоселективные, и β -блокаторы с сосудорасширяющими свойствами [3]. Однако надежных рандомизированных испытаний β -блокаторов при стабильной стенокардии не проводили [5].

Механизмы антиишемического действия β -адреноблокаторов (Prichard B.N.C. et al., 2001)

1. Уменьшение потребления миокардом кислорода вследствие снижения частоты сердечных сокращений, артериального давления и сократительной способности миокарда.

2. Блокирование индуцированного физической и/или эмоциональной нагрузкой увеличения частоты сердечных сокращений, артериального давления и сократительной способности миокарда.

3. Возрастание коронарного кровотока, обусловленное увеличением продолжительности диастолы (как результат урежения ритма), усилением коллатерального кровотока и перераспределением кровотока к ишемизированным зонам миокарда.

4. Замедление роста атеросклеротических бляшек, уменьшение риска их разрыва и последующего коронарного тромбоза.

5. Стабилизация клеточных и лизосомальных мембран кардиомиоцитов.

6. Уменьшение агрегации тромбоцитов.

Установлено, что при ОКС β -блокаторы, уменьшая дисбаланс между потреблением кислорода и его доставкой, способствуют ограничению зон ишемии и некроза миокарда, снижают вероятность разрыва сердечной мышцы и возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий, что в итоге уменьшает риск общей, сердечно-сосудистой и внезапной смерти [34].

В многочисленных контролируемых исследованиях продемонстрировано важное свойство β -адреноблокаторов — существенно улучшать прогноз больных, перенесших инфаркт миокарда, как в раннем, так и отдаленном постинфарктном периоде за счет значительного уменьшения риска повторного инфаркта миокарда, внезапной и общей смерти [29, 56, 59].

Сообщается, что у постинфарктных больных эти препараты замедляют темпы раннего и позднего постинфарктного ремоделирования ЛЖ, уменьшают накопление коллагена в интактном миокарде, снижают жесткость миокарда (улучшение диастолической функции ЛЖ), улучшают энергетический обмен в кардиомиоцитах и замедляют скорость их апоптоза, что приводит к повышению систолической функции ЛЖ, улучшают локальную сократимость при наличии зон гибернированного миокарда, наблюдается обратное развитие ГЛЖ, улучшаются геометрические характеристики постинфарктного рубца, уменьшается дисперсия ин-

тервала Q—T и снижается триггерная активность, что снижает риск жизнеопасных желудочковых аритмий и внезапной смерти аритмического генеза [49]. Показано, что позитивное влияние β -блокаторов на выживаемость постинфарктных больных не зависит от их возраста и пола, локализации инфаркта миокарда, тромболитической терапии, применения ингибиторов АПФ и статинов [59].

Сообщается, что только липофильные β -адреноблокаторы способны реально влиять на прогноз у постинфарктных больных: в частности, это свойство отмечено у пропранолола, метопролола, тимолола [29] и карведилола [56], но не у атенолола (водорастворимый β -блокатор). На основании этих данных Freemantle N. et al. [29] не рекомендуют атенолол для широкого и длительного применения с целью вторичной профилактики после инфаркта миокарда. Высказывалось мнение о меньшей профилактической эффективности β -блокаторов с внутренней симпатомиметической активностью (ВСА) при длительном их приеме после инфаркта миокарда [3, 5], однако в исследовании APSI (применялся β -блокатор с ВСА ацебутолол) это не подтвердилось [19].

Таким образом, β -блокаторы признаны базисными препаратами в лечении больных с АГ с сопутствующей ИБС.

Современные АК длительного действия (недигидропиридиновые и дигидропиридиновые) наряду с антигипертензивным и антиишемическим (за счет вазодилатации) эффектами обладают свойством непосредственно замедлять процессы атерогенеза в сосудах, что было показано в ряде крупных проспективных исследований с применением методов ультразвуковой доплерографии сонных артерий, ангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий, а также определения кальциевого индекса по данным мультиспиральной компьютерной томографии сердца. При этом способность замедлять утолщение комплекса интима-медиастенки сонной артерии продемонстрировали различные АК: амлодипин (по сравнению с плацебо) [44], исрадицин [20], верапамил [61] и нифедипин [48] по сравнению с диуретиками, лацидипин (по сравнению с атенололом) [62]. В исследовании ELSA [62] лацидипин не только снижал темпы утолщения внутренней оболочки общих сонных артерий в области их бифуркации, но и уменьшал в размерах сформированные атеросклеротические бляшки. Предположительными механизмами антисклеротического действия АК считают: торможение пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, снижение активности тромбоцитов, уменьшение степени адгезии клеток крови к эндотелию, уменьшение окислительного стресса, стимуляция выработки NO [4]. Показано, что АК обладают таким существенным свойством, как метаболическая нейтральность. Длительное применение этих препаратов при АГ и ИБС не вызывало нарушений углеводного обмена и уровней основных гормонов, регулирующих метаболизм глюко-

зы (инсулина, глюкогона, адреналина, кортизола) [14]. АК незначительно влияли на концентрации и липидов, и липопротеидов в крови при длительности лечения ими от нескольких недель до 5 лет [21]. Сообщается также, что АК не действуют отрицательно на пуриновый обмен [13].

Существует достаточная доказательная база в отношении благоприятного влияния АК длительного действия на частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и ИБС: в четырех международных исследованиях по применению верапамила и дилтиазема (INVEST, NOR-DIL, CONVINCЕ, VHAS) и трех (STOP-2, ALLHAT, INSIGHT) по применению дигидропиридиновых АК длительного действия (нифедипин ГИТС, амлодипин, фелодипин, исрадипин) было показано, что по количеству больших сердечно-сосудистых осложнений (в том числе инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть) эти препараты не уступали другим антигипертензивным средствам. В то же время высказывается сомнение в необходимости обязательного назначения АК длительного действия всем пациентам с ИБС для профилактики фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений [4, 5], как это рекомендовано в случае с β -блокаторами.

Поэтому назначение АК длительного действия при АГ в сочетании с ИБС возможно как при стабильной стенокардии, так и при ОКС (при вариантной стенокардии они являются препаратами выбора), но, в основном, для усиления антиишемической терапии, а также при противопоказаниях к β -адреноблокаторам [10, 12, 33, 58].

Анализ литературных данных свидетельствует в целом о перспективности применения ингибиторов АПФ у больных с АГ в сочетании с ИБС. Преображенский Д.В. и соавт. [9] приводят значительный перечень положительных эффектов ингибиторов АПФ, за счет которых, очевидно, обеспечивается эффективность этих препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротического генеза, и, в первую очередь, при ИБС, подчеркивая однако, что многие из этих эффектов были установлены в исследованиях только экспериментально. Отмечают антиишемическое действие ингибиторов АПФ при острой ишемии миокарда, его реперфузионном повреждении и в условиях «оглушенного миокарда»; цитопротективное действие при ишемии, гипоксии и анафилаксии; участие в неоангиогенезе — новообразовании капилляров в миокарде; предотвращение дилатации ЛЖ; потенцирование сосудорасширяющих эффектов нитроглицерина и предотвращение развития толерантности к нитратам; торможение процессов ремоделирования сосудов; блокирование основных эффектов активации РАС, в том числе уменьшение секреции альдостерона, вазопрессина, снижение активности САС и повышение тонуса *n. vagi*, стимуляция образования ангиотензина-(1—7), обладающего сосудорасширяющими и натрийуретическими свойствами [1—7]; потенцирование эффектов калликреин-

кининовой системы за счет предотвращения распада брадикинина; торможение миграции моноцитов/макрофагов; антиоксидантное действие и даже неспецифическое противовоспалительное. Кроме того, показано, что эти препараты способны восстанавливать нарушенную эндотелиальную функцию коронарных артерий при ИБС [39], купировать реперфузионные аритмии в острый период инфаркта миокарда [54], ослаблять ингибирование фибринолиза, вызванного гиперактивностью А II, путем снижения уровня ингибитора ТАП I типа и благотворно влиять на функцию тромбоцитов [28], а также вызывать регрессию ГЛЖ [24, 32].

Доказано, что ингибиторы АПФ, в первую очередь, целесообразно назначать больным, которые перенесли инфаркт миокарда, особенно в сочетании с СН или дисфункцией ЛЖ, что четко зафиксировано в современных рекомендациях [5, 9, 10, 12, 33, 58]. В этих случаях ингибиторы АПФ достоверно уменьшают смертность (на 19—27%) и опасность повторного инфаркта миокарда. Все это убедительно продемонстрировано в так называемых постинфарктных плацебо-контролируемых исследованиях: SAVE (каптоприл) [43], TRACE (трандолаприл) [36], AIRE (рамиприл) [54]. Более того, доказана эффективность ингибиторов АПФ в самом раннем постинфарктном периоде (в первые сутки с момента развития инфаркта миокарда): GISSI-3 [30], SMILE [17]. Установлено выраженное антиишемическое действие этих препаратов при хронической ИБС в сочетании с АГ или систолической дисфункцией ЛЖ, что было подтверждено результатами тредмил-теста и предсердной стимуляции [18, 46].

Однако несмотря на признание антиишемического эффекта ингибиторов АПФ, некоторые авторы высказывают сомнение в специфическом свойстве препаратов этого класса независимо от их антигипертензивного действия [9]. Проанализировав результаты ряда сравнительных рандомизированных исследований, эти авторы пришли к выводу, что в большинстве из них не обнаруживается значительных различий в частоте ИБС и других сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ, принимавших ингибиторы АПФ, и пациентов с ГБ, которых лечили тиазидными диуретиками и/или β -блокаторами [55]. Выявленное снижение риска инфаркта миокарда на фоне приема ингибиторов АПФ в других трайлах также является следствием только антигипертензивного эффекта этих препаратов [42, 60].

Преображенский Д.В. и соавт. также утверждают, что в большинстве исследований не были подтверждены и антиатерогенные свойства ингибиторов АПФ: они не влияли на прогрессирование и обратное развитие коронарного атеросклероза (исследования QUIET [37], SCAT [52], CAMELOT [41]), частоту рестенозов после инвазивных вмешательств на коронарных артериях (исследования MERCATOR и MARCATOR [27, 57]), в том числе и у больных ИБС с DD — генотипом АПФ (исследо-

вание PARIS [40]). Противоречивы данные и в отношении способности ингибиторов АПФ замедлять атеросклеротический процесс в других артериях — сонных и бедренных (исследования PROTECT [51], PHYLLIS [63], PART — 2 [5, 9], SECURE [38]). Другие авторы считают, что недооценка антиатерогенных свойств ингибиторов АПФ обусловлена не совсем корректным подбором больных для исследований, а также назначением неадекватных доз препаратов [7].

Неоднозначные результаты были получены и относительно влияния ингибиторов АПФ на ГЛЖ, хотя считается, что этот класс антигипертензивных препаратов в наибольшей степени способен уменьшать выраженность гипертрофии миокарда [24, 32]. В исследовании LIVE [32] было показано преимущество диуретика индапамида, а не эналаприла, в трайлах ELVERA [53], PRESERVE [24] и FOAM [64] ингибиторы АПФ (соответственно лизиноприл, эналаприл и фозиноприл) уменьшали ГЛЖ в той же степени, что и АК (амлодипин и нифедипин), а в исследовании SATCH [22] воздействие эналаприла на гипертрофированный миокард ЛЖ было сравнимо с эффектом АРА II кандесартана.

Таким образом, данные о специфических кардиопротективных свойствах ингибиторов АПФ (в виде ангиошемических, антиатерогенных эффектов и способности влиять на ГЛЖ), что так важно при лечении больных с АГ в сочетании с ИБС, противоречивы и требуют проведения дальнейших исследований.

Как известно, родственный ингибиторам АПФ класс антигипертензивных препаратов — АРА II создавался с целью получения более полной блокады РАС и преодоления основных побочных эффектов ингибиторов АПФ в виде сухого кашля и ангионевротического отека. В литературе указывается, что они сходны по своим фармакодинамическим эффектам, для них в современных рекомендациях по лечению АГ приводятся одни и те же показания к назначению [10, 12, 33, 58]. Таким образом, до сих пор для АРА II в лечении больных с АГ, в том числе с сопутствующей ИБС, не определена «ниша», кроме одного показания — переносимости ингибиторов АПФ.

Нет четкого ответа и на вопрос о перспективности применения комбинации ингибиторов АПФ и АРА II у пациентов с АГ и ИБС. Мы не смогли найти каких-либо данных о проведении контролируемых исследований по изучению эффективности и преимуществ этой лекарственной комбинации у данной категории больных. Тем не менее, в литературе приводится ряд довольно убедительных доводов в пользу такого сочетания препаратов: во-первых, более значимое снижение активности РАС в случае присоединения АРА II к ингибиторам АПФ, во-вторых, сохранение эффектов ингибиторов АПФ, реализуемых через торможение инактивации брадикинина и, в-третьих, усиление превращения А I в ангиотензин-(3—7) в условиях реактивного повышения уровня А I, вызыва-

емого АРА II, что позволяет ожидать существенно-го потенцирования благоприятных эффектов ангиотензина-(3—7) [16]. Однако, по мнению Чазовой И.Е. и Ратовой Л.Г., высокая цена комбинации ингибиторов АПФ и АРА II может стать значительным препятствием к широкому использованию этого сочетания на практике [13].

Из новых антигипертензивных препаратов, показавших свою эффективность при лечении АГ и ИБС, в литературе сообщается о селективном антагонисте альдостерона — эплероне. В исследовании EPHESUS продемонстрировано его благоприятное влияние на прогноз больных после инфаркта миокарда с фракцией выброса ЛЖ менее 40% [45]. На основании результатов этого исследования эплерон был внесен в рекомендации по лечению пациентов с АГ и дисфункцией ЛЖ после острого инфаркта миокарда [11].

Мы не нашли данных в применении еще одного нового класса препаратов — блокаторов рецепторов эндотелина при сочетании АГ и ИБС, несмотря на то что эндотелиальная дисфункция является общим патогенетическим механизмом для этих заболеваний.

В заключение следует отметить, что во всех руководствах по лечению АГ в случае ее сочетания с ИБС рекомендуется обязательно учитывать и специфику ведения больных с «чистой» ИБС, а это предусматривает назначение гиполипидемических и антитромбоцитарных препаратов, при необходимости — нитратов [10, 12, 33, 58].

Поскольку АГ и ИБС имеют много общих факторов риска, большое значение при сочетании этих двух патологий имеют мероприятия по устранению модифицируемых факторов риска — отказ от курения, диета с ограничением поваренной соли и жиров животного происхождения, снижение массы тела в случае ожирения, увеличение физической нагрузки, ограничение потребления алкоголя и др. [10, 12, 33, 58]. Более важны эти немедикаментозные меры у больных с АГ с целью профилактики развития атеросклероза и ИБС. Кроме того, в плане предупреждения ИБС у лиц с повышенным АД предлагается использовать статины: в исследовании ASCOT — LLA аторвастатин снижал риск развития ИБС и ее основных клинических последствий при АГ на 36%, причем это снижение было достоверным как у пациентов с повышенным уровнем общего холестерина, так и у больных с нормальным его содержанием в крови [47]. Данное исследование доказало необходимость использования статинов при АГ с профилактической целью. Это положение вошло в последние рекомендации ESH/ESC [33] и JNC — 7 [58]. В продолжение этой темы хотелось бы высказать мысль о возможной превентивной перспективности у больных с АГ препаратов, избирательно влияющих на функцию эндотелия, так как именно эндотелиальная дисфункция является фактором, инициирующим развитие атеросклеротических процессов у лиц с повышенным АД. Таким образом, вышеперечисленные немедикаментозные и меди-

каментозные подходы могут лечь в основу комплекса мер по предупреждению развития ИБС у пациентов с АГ.

Итак, сочетание АГ и ИБС в целом является достаточно хорошо изученной нозологической синтропией с разработанными терапевтическими подходами на основе результатов крупных контролируемых исследований. Тем не менее, ряд вопросов, касающихся лечения сочетания этих заболеваний, остаются до конца неразрешенными. В частности, необходимы дополнительные клинические исследования в популяции больных с АГ и ИБС для получения более убедительных доказательств специфических кардиопротективных

свойств у ингибиторов АПФ. Требуются дальнейшие исследования по выяснению преимуществ АРА II по сравнению с ингибиторами АПФ, а также их комбинированного применения при АГ и ИБС. Нет данных об эффективности использования препаратов, мишенью которых является эндотелиальная дисфункция, в частности антагонистов эндотелина. Наконец, крайне необходимо составить научно обоснованные рекомендации по предупреждению развития ИБС у больных с АГ, которые бы включали не только меры немедикаментозного характера, но и использование фармакологических препаратов с доказанными антиатерогенными свойствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Безродная Л.В.* Артериальная гипертензия в сочетании с ишемической болезнью сердца. Лечение артериальной гипертензии в особых клинических ситуациях / Под ред. В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко.— Каменец-Подольский, 2005.— С. 104—160.
2. Динаміка показників стану здоров'я населення України за 1995—2005 роки / Анал.— стат. посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / За ред. В.М. Коваленка.— К., 2006.— 72 с.
3. *Дядык А.И., Багрий А.Э.* Применение адренергических блокаторов в современной кардиологической практике: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, артериальные гипертензии. Методические рекомендации.— Донецк, 2003.— 70 с.
4. *Карпов Ю.А.* Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса // Кардиология.— 2000.— № 10.— С. 52—55.
5. *Карпов Ю.А., Сорокин Е.В.* Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения.— М., Реафарм, 2003.— 244 с.
6. *Крылов А.А.* К проблеме сочетаемости заболеваний // Клин. медицина.— 2000.— № 1.— С. 56—58.
7. *Лутай М.И.* Могут ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента изменить прогноз ишемической болезни сердца? Вклад исследования EUROPA // Серце і судина.— 2003.— № 4.— С. 8—14.
8. *Маколкин В.И.* Сходство патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — одно из условий единого подхода к терапии // Артер. гипертензия.— 2005.— Т. 11, № 2.— С. 90—94.
9. *Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А., Пересылко М.К. и др.* Антиатерогенные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с позиций медицины, основанной на доказательствах. Часть I // Кардиология.— 2006.— № 3.— С. 57—63.
10. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскул. терапия и профилактика.— 2004.— № 6 (Приложение).
11. Резюме Настанови Європейського кардіологічного товариства з діагностики й терапії хронічної серцевої недостатності (версія 2005) // Укр. мед. часопис.— 2006.— Т. 51, № 1.— С. 14—40.
12. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. 3-ге вид.— К., 2004.— 83 с.

13. Руководство по артериальной гипертензии/ Под ред. акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой.— М.: Медиа Медика, 2005.— 784 с.
14. *Сергеев П.П.* Особливості дії гіпотензивних препаратів та їхній вплив на нейрогуморальні фактори при гіпертонічній хворобі // Лікування і діагностика.— 2002.— № 2.— С. 12—22.
15. Серцево-судинні захворювання / За ред. чл.-кор. АМН України, проф. В.М. Коваленка та проф. М.І. Лутая // Довідник «VADEMECUM info ДОКТОР «Кардіолог».— К.: ТОВ «ГПА «Здоров'я України», 2005.— 542 с.
16. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов.— М.: Информатик, 2001.
17. *Ambrosini E., Borghi C., Magnani D.* The effect of zofenopril on morbidity and mortality after anterior myocardial infarction // N. Engl. J. Med.— 2000.— Vol. 342.— P. 145—153.
18. *Bartels G.L., van den Heuvel A.F.M., van Veldhuiden D.J. et al.* Acute anti-ischemic effects of perindopril in men with coronary artery disease and their relation with left ventricular function // Am. J. Cardiol.— 1999.— Vol. 83.— P. 332—336.
19. *Boissel J.-P., Leizorovicz A., Picolet H., Peyrieux J.-C.* Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low-dose acebutolol // Am. J. Cardiol.— 1990.— Vol. 66.— P. 251—260.
20. *Borhani N.O., Mercuri M., Borhani P.A. et al.* Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial // JAMA.— 1996.— Vol. 276.— P. 785—791.
21. *Colin Atack, Tor Magnusson A.* Procedure for the isolation of noradrenaline (together with adrenaline), dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly acidic cation exchange resin // Acta Pharm. et Toxicol.— 1987.— Vol. 42.— P. 35—57.
22. *Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L. et al.* on behalf of the CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study // J. Hypertens.— 2002.— Vol. 20.— P. 2293—2300.
23. *De Henauw S., de Smet P., De Basquer D. et al.* Detection, treatment and control of arterial hypertension: trends and determinants // Can. J. Cardiol.— 1997.— N 13 (Suppl.B).— P. 1256.
24. *Devereux R.B., Palmieri V., Sharpe N. et al.* Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril

- Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial // *Circulation*.— 2001.— Vol. 104.— P. 1248—1254.
25. *Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al.* The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data // *Am. J. Cardiol.*— 2001.— Vol. 88 (Suppl. L).— P. L1—L20.
26. *Dzau V., Braunwald E.* Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // *Am. Heart J.*— 1991.— Vol. 121, N 4 (Part 1).— P. 1244—1263.
27. *Faxon D.P.* on behalf of the Multicenter American Research trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) study group. Effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis: Final results of the MARCATOR study, a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of cilazapril // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1995.— Vol. 25.— P. 362—369.
28. *Fogari R., Pasotti c., Zoppi A. et al.* Effect of perindopril and atenolol on plasma PAI-1 in hypertensive patients with acute ischemic stroke // *J. Hypertens.*— 2002.— Vol. 20 (Suppl. 4).— P. S145.
29. *Freemantle N., Cleland J., Young P. et al.* Beta-blockade after myocardial infarction systematic review and meta regression analysis // *Br. Med. J.*— 1999.— Vol. 318.— P. 1730—1737.
30. GISSI-3 study group/ Six-month effect of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and withdrawn six weeks after acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Card.*— 1996.— Vol. 27.— P. 337—344.
31. *Gomma A., Henderson J., Purcell H., Fox K.* The clinical application of ACE inhibitors in coronary artery disease // *Br. J. Card.*— 2002.— N 9.— P. 158—162.
32. *Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. et al.* Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study // *J. Hypertens.* 2000.— Vol. 18.— P. 1465—1475.
33. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension*.— 2003.— Vol. 21.— P. 1011—1053.
34. *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine* / Ed. by E. Braunwald, 6th ed.— New York/London, W.B. Saunders, 2001.
35. *Isoyama S.* Coronary vasculature in hypertrophy. In: *Sheridan D.J., ed. Left Ventricular Hypertrophy*, 1st ed. London, 1998.— P. 29—36.
36. *Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. et al.* Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction // *N.Engl. J. Med.*— 1995.— Vol. 333.— P. 1670—1676.
37. *Lees R.S., Pitt B., Chan R.C. et al.* Baseline clinical and angiographic data in the QUNapril Ischemic Event Trial (QU-IET) // *Am.J.Cardiol.*— 1996.— Vol. 78.— P. 1011—1016.
38. *Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik V. et al.* Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE) // *Circulation*.— 2001.— Vol. 103.— P. 919—925.
39. *Mancini G.B.J., Henry G.C., Macaya C. et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study.— *Circulation*.— 1996.— Vol. 94.— P. 258—265.
40. *Meurice T., Bauters C., Hermant X. et al.* The effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*.— 2001.— Vol. 357.— P. 1321—1324.
41. *Nissen S.E., Tozcu E., Libby P. et al.* Effects of Antihypertensive drugs on cardiovascular events in patients with coronary heart disease and normal pressure. Randomized controlled CAMELOT study // *JAMA*.— 2004.— Vol. 292, N 18.— P. 2217—2226.
42. *Ogihara T.* on behalf of the PATE-Hypertension Study Group in Japan. Practioner's trial on the efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly hypertension (The PATE-Hypertension) in Japan // *Hypertension*.— 2000.— Vol. 13, N 5.— P. 461—467.
43. *Pfeffer M.A., Braunwald E., Moya L.A. et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators // *N. Engl. J. Med.*— 1992.— Vol. 327.— P. 669—677.
44. *Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al.* Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events // *Circulation*.— 2000.— Vol. 102.— P. 1503—1510.
45. *Pitt B., Remme W., Zannad F. et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 348.— P. 1309—1321.
46. *Prisad A., Mincemoyer R., Quyyumi A.A.* Anti-ischemic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2001.— Vol. 38.— P. 1116—1122.
47. *Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al.* for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*.— 2003.— Vol. 361, April 3.
48. *Simon A., Gariepy J., Moyses D., Levenson J.* Differential effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes // *Circulation*.— 2001.— Vol. 103.— P. 2949—2954.
49. *Smith S.C., Blair S.N., Bonow R.O. et al.* AHA/ACC Guidelines for preventing Heart Attack and Death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2001.— Vol. 38.— P. 1581—1583.
50. *Strauer B.E.* Structural and functional adaptation of the chronically overloaded heart in arterial hypertension // *Am. Heart J.*— 1987.— Vol. 114.— P. 948—957.
51. *Stumpe K.O., Ludwig M., Heagerty A.M. et al.* Vascular wall thickness in hypertension: the Perindopril Regression Of vascular Thickening European Community Trial (PROTECT) // *Am. J. Cardiol.*— 1995.— Vol. 76.— P. 50E—54E.
52. *Teo K.K., Burton J.R., Buller C.E. et al.* Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. The Simvastatin/ enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT) // *Circulation*.— 2000.— Vol. 102.— P. 1748—1754.
53. *Terpstra W.L., May J.E., Smit A.J. et al.* Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial // *J. Hypertens.*— 2001.— Vol. 19.— P. 303—309.
54. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure // *Lancet*.— 1993.— Vol. 342.— P. 821—828.
55. The ALLHAT Officers. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibition or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).— *JAMA*.— 2002.— Vol. 288, N 23.— P. 2981—2997.

56. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial // *Lancet*.— 2001.— Vol. 357.— P. 1385—1390.

57. The MERCATOR study group. Does the new angiotensin-converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // *Circulation*.— 1992.— Vol. 86.— P. 100—110.

58. The seventh report of the joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure // *JAMA*.— 2003.— Vol. 289, N 19.— P. 2560—2572.

59. *Viscoli C.M., Horwitz R.I., Singer B.H.* Beta-blockers after myocardial infarction: influence of first-year clinical course on long-term effectiveness // *Ann. Intern. Med.*— 1993.— Vol. 118.— P. 99—105.

60. *Wing L.M.N., Reid C.M., Ryan P. et al.* For the Second Australian National Blood Pressure Study. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibition and diuretics for hypertension in the elderly // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 348, N 7.— P. 583—592.

61. *Zanchetti A., Agabiti Rosei E., Dal Palu C. et al.* The Verapamil in hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness // *J. Hypertens.*— 1998.— Vol. 16.— P. 1667—1676.

62. *Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. et al.* Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial // *Circulation*.— 2002.— Vol. 106.— P. 2422—2427.

63. *Zanchetti A., Grepaldi G., Bond G. et al.* Effects of fosinopril and pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis in Hypertension results of the Plaque hypertension Lipid Lowering Italian Study (PHYLLIS) [Abstract] // *J. Hypertens.*— 2003.— Vol. 21 (Suppl. 4).— P. S346.

64. *Zanchetti A., Ruilope L.M., Cuspidi C. et al.* Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study [abstract] // *J. Hypertens.*— 2001.— Vol. 19 (Suppl. 2).— P. S92.

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

Частина I. Артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця

Л.В. Масляєва, С.М. Коваль

У першій частині цього огляду наведено дані з проблеми синтропії артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС). Установлено, що попри достатню вивченість цього нозологічного поєднання, деякі питання щодо лікування поширеної та соціально значущої синтропії лишаються не вирішеними до кінця. Зокрема, потрібно провести додаткові дослідження для отримання переконливіших доказів про специфічні кардіопротективні ефекти в інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), а також дослідження з виявлення переваг антагоністів рецепторів ангіотензину II порівняно з ІАПФ та комбінації їх у хворих на АГ та ІХС. Крім того, немає даних про ефективність використання препаратів, які впливають на ендотеліальну дисфункцію, зокрема антагоністів ендотеліну. Зрештою, вкрай необхідно скласти науково обґрунтовані рекомендації щодо запобігання розвитку ІХС у хворих на АГ. Ці рекомендації мають включати не лише немедикаментозні заходи, а й призначення фармакологічних препаратів з доведеними антиатерогенними властивостями.

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

Part I. Arterial hypertension and ischemic heart disease

L.V. Maslyayeva, S.N. Koval

The part I of this review represents literature data on the problem of syntropy of arterial hypertension (AH) and ischemic heart disease (IHD). It was established that some questions of the treatment of this widespread and socially significant syntropy remain unsolved in spite of this nosological combination was studied sufficiently. In particular, additional studies which have the purpose to receive more convictive proofs of specific cardioprotective effects of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), advantages of angiotensin receptor blockers compared with ACEI and their combination in patients with AH and IHD must be performed. There is no information about efficiency of preparations which influence on endothelial dysfunction, in particular endothelin receptor antagonists, in hypertensive patients with IHD. Finally, creation of the scientifically grounded recommendations on prevention IHD in patients with AH is needed urgently. They must include not only unmedicinal measures but also application of pharmacological preparations with proved antiatherogenic properties.