



## Комбинированная антигипертензивная терапия в практике терапевта

Д.м.н., проф. О.М. ДРАПКИНА, Ю.В. ДУБОЛАЗОВА

*Собирательный образ пациента высокого сердечно-сосудистого риска представляет собой больного с артериальной гипертензией, хронической болезнью почек, дислипидемией, метаболическими расстройствами или пациента, уже перенесшего инфаркт миокарда или инсульт.*

К сожалению, пациенты редко обращаются к клиницистам по поводу профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Как правило, это случается уже после того, как такая катастрофа произошла. Усугубляет ситуацию пристрастие значительного количества пациентов к курению и невозможность в короткие сроки избавиться от этой вредной привычки. Возникает нелегкая задача выбора антигипертензивной терапии, которая наряду с эффективным контролем артериального давления (АД) обладает нефропротективным и кардиопротективным действием, а также является метаболически нейтральной.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению АГ указано, что у большинства гипертоников необходимо применение более одного антигипертензивного препарата [4]. Комбинация двух препаратов предпочтительнее в качестве первой ступени терапии у лиц со 2–3-й степенью повышения АД и высоким или очень высоким суммарным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Использование двух и более антигипертензивных препаратов с комплементарными механизмами действия является более эффективным и позволяет добиться целевых значений АД у большего числа пациентов в более короткие сроки [4, 5]. Фиксированная комбинация двух антигипертензивных препаратов позволяет упростить схему ле-

чения и повысить приверженность больного к терапии. Преимуществом комбинированной терапии является возможность использования более низких доз каждого из препаратов, что ведет к меньшему числу побочных эффектов по сравнению с терапией в полной дозе [4]. В Европейских рекомендациях по лечению АГ рациональными считаются следующие комбинации: диуретик и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретик и антагонист рецепторов к ангиотензину (АРА), антагонист кальция (АК) и ИАПФ, АК и АРА, АК и диуретик, бета-адреноблокатор и дигидропиридинновый АК [4].

Комбинация АК и ИАПФ обладает выраженными органопротективными свойствами. Применение данного сочетания препаратов способствует улучшению функции эндотелия, уменьшению частоты развития метаболических осложнений [4, 5].

Данные международных исследований ASCOT и INVEST свидетельствуют о преимуществах комбинации ИАПФ и АК перед комбинацией бета-адреноблокатора и диуретика [6, 7]. Антигипертензивная эффективность комбинации верапамила SR и трандолаприла была тщательно проанализирована в большом рандомизированном мультицентровом исследовании INVEST [6, 10]. В исследование включено 22 567 пациентов в возрасте старше 50 лет с АГ

и сопутствующей ИБС. К моменту включения в исследование 16 176 пациентов имели АГ и ИБС и не имели СД. Сравнивалась частота первичных исходов (все причины смерти, нефатальные инсульты, нефатальные ИМ) на фоне применения двух различных терапевтических стратегий, основанных на назначении АК (верапамил SR) и бета-блокатора (атенолол). Так как большинство пожилых пациентов с АГ нуждаются в двух и более антигипертензивных препаратах для контроля АД, в исследовании INVEST сравнивалась эффективность комбинации различных антигипертензивных средств. Верапамил назначался в комбинации с ИАПФ трандолаприлом или в форме фиксированной комбинации, содержащей верапамил SR и трандолаприл. При необходимости к терапии добавлялся диуретик гидрохлоротиазид. К бета-адреноблокатору атенололу разрешалось добавление гидрохлоротиазида для достижения целевых значений АД. Независимо от стратегии лечения назначение ИАПФ рекомендовалось всем пациентам с диабетом и нарушением функции почек.

Среди пациентов, не имевших СД к моменту начала исследования (8098 в группе верапамила SR и 8078 в группе атенолола), частота впервые выявленного СД была значительно ниже (7,03%) в группе пациентов, принимающих «верапамил SR/трандолаприл», по сравнению с группой, принимавшей комбинацию «атенолол/гидрохлоротиазид» (8,23%) [6]. При этом независимую роль верапамила в предотвращении СД в этом исследовании оценить достаточно сложно. Нельзя исключить, что положительный эффект обеспечивался только за счет трандолаприла, так как наиболее вероятно, что именно ИАПФ

предотвращают развитие СД путем блокирования РААС.

Известно, что у пациентов с предшествующим инфарктом миокарда (ИМ) бета-адреноблокаторы снижают смертность на 23–40% [6, 10]. Однако, несмотря на благоприятные эффекты, вызываемые ими нежелательные явления ограничивают приверженность пациентов к лечению. Одной из целей исследования INVEST было сравнение двух стратегий лечения, направленных на уменьшение ЧСС у пациентов с предшествующим ИМ: использование бета-адреноблокаторов и применение АК. У 7218 пациентов с предшествующим ИМ, включенных в исследование INVEST, оценивались первичные исходы: время до первого случая смерти (все причины), нефатальный ИМ, нефатальный инсульт. Вторичные исходы – смерть, обширный ИМ (фатальный и нефатальный), обширный инсульт (фатальный и нефатальный) – рассматривались отдельно. В течение  $2,8 \pm 1,0$  года наблюдения пациенты группы верапамила SR и атенолола имели сопоставимый контроль АД, а частота первичных исходов была одинаковой [10]. Не было разницы между двумя стратегиями лечения для смертельных исходов или обширных ИМ [10]. Однако в группе верапамила SR большинство пациентов сообщало о прекрасном или хорошем самочувствии (82,3% против 78,0% в группе атенолола;  $p = 0,02$ ) к 24-му месяцу наблюдения, отмечалась тенденция к уменьшению приступов стенокардии (12,0% против 14,3% в группе атенолола;  $p = 0,07$ ) [10]. Кроме того, в группе верапамила SR было зарегистрировано меньшее число нефатальных инсультов (1,4% против 2,0%;  $p = 0,06$ ) и обширных инсультов (2,0% против 2,5%;  $p = 0,18$ ) [10]. У гипертоников с предшествующим ИМ лечение, основанное на приеме верапамила SR, эквивалентно лечению с использованием бета-адреноблокаторов с целью контроля АД и предотвращения кардиоваскулярных событий [10]. Оно сопровождается лучшей субъективной переносимостью и тенденцией к снижению частоты приступов стенокардии и инсультов [10].

Во многих рандомизированных исследованиях продемонстрировано влияние данной комбинации на функцию почек. Это важно, поскольку у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска нередко встречается хроническая болезнь почек. Комплементарное фармакологическое действие ИАПФ и антагониста кальция на приносящие и выносящие артериолы обеспечивает положительное влияние на гломерулярную функцию. Кроме того, дополнительно уменьшается реабсорбция натрия посредством ингибирования секреции альдостерона и прямого действия на почечные каналцы [5].

В России единственным представителем фиксированной комбинации ИАПФ и недигидропиридинового АК является препарат Тарка (Abbott Products), в состав которого входит верапамил в ретардной форме (180 мг) и длительнодействующий ИАПФ траднолаприл (2 мг). Компоненты, входящие в состав препарата, являются длительнодействующими, что позволяет принимать препарат один раз в сутки. Еще одно важное свойство Тарки – влияние на симпатическую нервную систему (СНС) [8]. Тарка снижает активность СНС, в то время как у каждого третьего больного АГ отмечается повышение ее тонуса [8].

Эндотелиальная функция, как известно, существенно ухудшается у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, будь то артериальная гипертензия, инфаркт миокарда или мозговой инсульт. Одним из факторов, ухудшающих прогноз и повышающих риск развития ССО у больных АГ, является курение. К сожалению, большинство курящих пациентов с АГ не в силах расстаться с этой пагубной привычкой. Известно, что курение оказывает прямое токсическое действие на эндотелиальные клетки, что усугубляет нарушение эндотелиальной функции у пациентов кардиологического профиля. Следствием этого является повышение активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток, увеличение выработки эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций, что приводит к сужению сосудов, накоплению липидов,

тромбообразованию, пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток. Все эти процессы повышают вероятность возникновения ИБС, ИМ, сердечной недостаточности. Увеличение ЧСС во время курения способствует повышению потребности миокарда в кислороде и ускоряет развитие в нем дистрофических изменений. Эти факторы, наряду с уже имеющейся АГ, ухудшают прогноз и уменьшают продолжительность жизни пациентов. Кроме того, по данным U.E. Heidland и В.Е. Strauer (2001), при ЧСС 80 уд/мин в 3 раза возрастает риск разрыва атеросклеротической бляшки [14]. Актуальным является снижение риска возникновения ССО у этой категории пациентов, чему может способствовать правильный подбор антигипертензивной терапии, одновременно направленной на улучшение эндотелиальной функции и снижение ЧСС. Доказано, что ИАПФ улучшают эндотелиальную функцию у пациентов с гиперхолестеринемией и СД [15–17].

В настоящее время существует немало данных о способности ИАПФ с высокой тропностью к тканевому АПФ улучшать функцию эндотелия у курящих пациентов [17]. ИАПФ улучшают эндотелиально опосредованную вазодилатацию у пациентов с сердечной недостаточностью и ИБС, повышая уровень оксида азота [17].

Наряду с ИАПФ целесообразно применение АК, которые способны предотвратить (или ослабить) вазоконстрикторную реакцию, возникающую во время курения, а также обладают свойством снижать ЧСС (верапамил).

Таким образом, улучшение прогноза у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска является трудной задачей. Для ее решения необходим комплексный терапевтический подход. Он включает в себя борьбу с артериальной гипертензией, дислипидемией, антитромбоцитарную терапию. Антигипертензивная терапия таких пациентов предполагает применение нескольких препаратов или фиксированной комбинации, обладающей кардио-, нефро- и эндотелиопротективными свойствами. ☺