

Применение фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов у женщин с артериальной гипертензией

Р.И.Стрюк

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) остается самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), являясь основным фактором риска (ФР) развития инсульта, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [1, 2]. По прогнозам исследователей, к 2025 г. доля больных АГ возрастет до 29,2%, и если в 2000 г. АГ диагностировали у 972 млн человек (639 млн в развитых и 333 млн в развивающихся странах), то к 2025 г. эта цифра возрастет на 60% – до 1,56 млрд человек, при этом рост распространенности АГ составит 24% в развитых и 80% в развивающихся странах. Гендерный рост АГ за 20 лет предположительно составит 9% у мужчин и 13% у женщин, что связано с общим старением населения [3]. Уже давно продемонстрировано, что у женщин с наступлением менопаузы частота АГ возрастает и значительно превышает аналогичный показатель у мужчин-ровесников [4, 5]. Дебют АГ часто совпадает с началом перименопаузального периода, в котором отмечаются прогрессирующее снижение уровня эстрадиола в крови и скачкообразное повышение уровня фолликуло-стимулирующего гормона. Женские половые гормоны оказывают множественное защитное действие на сердечно-сосудистую систему, положительно влияя на липидный спектр крови, систему гемостаза и сосудистый эндотелий [6]. Развивающийся гормональный дисбаланс, особенно выраженный в менопаузе, наряду с другими ФР (неблагоприятный семейный анамнез, повышенное потребление соли, низкое потребление калия, магния и кальция, курение, дислипидемия, повышенная масса тела, низкая физическая активность, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет и др.) обуславливают манифестацию ССЗ, и в первую очередь АГ. Эстроген-дефицитное состояние способствует развитию вегетативного дисбаланса в сторону гиперсимпатикотонии, как было ранее отмечено нашими исследованиями [7, 8]. Кроме того, в постменопаузе происходит значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и АГ приобретает так называемое «женское лицо»: натрий-объемзависимый характер, достаточно часто нарушенный циркадный ритм с преобладанием неблагоприятного профиля – «нон-диппер» и «найт-пикер», раннее поражение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, хроническая болезнь почек), сочетание с метаболическими нарушениями в рамках метаболического синдрома, более выраженное и частое снижение качества жизни по сравнению с мужчинами с АГ.

Пример, представленный и комментируемый далее, является достаточно частой клинической ситуацией врача общей практики.

Женщина 54 лет, офисный работник, жалуется на головные боли преимущественно в затылочной области, ощущение тяжести в голове, плохой сон – с трудом засыпает, повышенную утомляемость, слабость. В анамнезе – менопауза с 48 лет, за последние 6 лет масса тела увеличилась на 12 кг, артериальное давление (АД) стало повышаться с 46 лет до 150/95 мм рт. ст. Периодически принимала энала-

прил 10–15 мг/сут. В последние 2–3 года АД фиксировали на уровне 170–180/105–110 мм рт. ст., но постоянную антигипертензивную терапию (АГТ) не получала, эпизодически самостоятельно принимала моксонидин 200 мг/сут. Пациентка не курит, алкоголем не злоупотребляет, имеет низкую физическую активность (положение сидя – более 5 ч в день, ходьба пешком ежедневно – менее 30 мин и/или занятия физкультурой – менее 2 ч в неделю).

Мать пациентки страдала АГ и умерла в возрасте 72 лет от острого нарушения мозгового кровообращения. У младшей сестры 49 лет отмечаются АГ и сахарный диабет типа 2.

Объективно: масса тела – 84 кг, рост – 162 см, индекс массы тела – 32,3 кг/м². Кожные покровы и слизистые обычной окраски, сыти, следов расчесов нет. Органы без существенных изменений. Тоны сердца приглушены, ритм сердечной деятельности правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 86–88 уд/мин, АД 180/105 мм рт. ст. на левой руке и 185/105 мм рт. ст. – на правой.

Суточное мониторирование АД (СМАД): среднее систолическое АД днем (срСАДд) – 158 мм рт. ст., среднее диастолическое АД днем (срДАДд) – 105 мм рт. ст., срСАД ночью (срСАДн) – 142 мм рт. ст., срДАДн – 95 мм рт. ст., степень ночного снижения АД < 0, что соответствует устойчивому повышению ночного АД.

Электрокардиография: электрическая ось отклонена влево, ЧСС – 84 уд/мин, иных существенных изменений не выявлено.

Эхокардиография: фракция выброса в норме, толщина задней стенки левого желудочка – 13 мм, межжелудочковой перегородки – 12 мм, индекс массы миокарда левого желудочка – 102 г/м².

Клинический анализ крови и общий анализ мочи без существенных изменений.

Общий холестерин (ХС) 6,3 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) 4,8 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) 1,1 ммоль/л, триглицериды 2,1 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза 32 Ед/л, аланинаминотрансфераза 28 Ед/л, глюкоза 5,2 ммоль/л.

*На основании клинико-лабораторных, инструментальных параметров, данных анамнеза пациентки был поставлен диагноз: **гипертоническая болезнь II стадии, АГ 3-й степени, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Ожирение 2-й степени. Гиперхолестеринемия, дислипидемия, гипертриглицеридемия.***

Стратегия медикаментозного воздействия в данном случае определяется несколькими факторами: стойким повышением АД, неблагоприятным прогностическим профилем СМАД, нарушением жирового и липидного обмена. Эти клинико-лабораторные параметры диктуют необходимость комплексного подхода к коррекции выявленных нарушений с учетом основной цели, изложенной в отечественных и европейских рекомендациях, – достижения максимальной степени снижения общего риска ССЗ и смертности:

- модификация образа жизни (ограничение потребления соли, умеренные физические нагрузки, снижение массы тела);
- рациональная фармакотерапия с учетом возраста, пола, ФР и степени поражения органов-мишеней [9, 10].

Учитывая известный факт повышенной соль-чувствительности у женщин в постменопаузе [11], пациентке следует ограничить потребление поваренной соли до 1,5–2,0 г/сут, в том числе за счет уменьшения в рационе колбасных изделий и иных продуктов с неучтенным количеством соли, и увеличить продукты, содержащие калий, магний и кальций, что соответствует диете DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Безусловно, необходим комплекс мероприятий, направленных на коррекцию других модифицируемых ФР ССЗ: снижение массы тела, а также нормализация уровня ХС, липидного профиля и триглицеридов с помощью статинов.

Медикаментозная АГТ должна соответствовать современным рекомендациям, основным на доказательной медицине: при высоком и/или очень высоком риске развития ССО и наличии АГ 2–3-й степени показано назначение комбинированной АГТ. Так, в метаанализе более 40 исследований было показано, что комбинация двух препаратов любых двух классов чаще приводит к нормализации АД, нежели увеличение дозы одного препарата до максимальной [12].

Прогрессивным шагом в направлении использования комбинированной терапии является создание препаратов, содержащих в одной таблетке рациональную комбинацию лекарственных средств, направленных на единую цель – снижение АД через воздействие на разные патогенетические механизмы нарушения сосудистого тонуса. При этом механизм действия применяемых комбинаций должен быть взаимодополняющим, а используемые препараты должны иметь гипотензивный синергизм в сравнении с каждым медикаментом в отдельности. Кроме того, препараты, составляющие комбинацию, должны быть максимально метаболически нейтральными.

С этих позиций рациональными комбинациями антигипертензивных препаратов (АГП), как считают исследователи и доказала клиническая практика, являются:

- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) + антагонист кальция (АК);
- ИАПФ + тиазидный диуретик (ТД);
- блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) + ТД;
- БРА+АК;
- ТД+β-адреноблокатор (β-АБ);
- ТД+АК;
- β-АБ+АК.

Назначение фиксированной комбинации имеет целый ряд преимуществ, прежде всего в отношении приверженности пациента лечению, повышая ее вдвое. Рациональная комбинация лекарственных средств потенцирует антигипертензивный эффект препаратов, входящих в данную комбинированную таблетку, увеличивая процент «ответчиков» на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов, уменьшает частоту побочных эффектов как за счет того, что дозы входящих в состав таблетки препаратов невелики, так и за счет их взаимной нейтрализации, и, что не менее важно, уменьшает стоимость лечения.

В анализируемой нами клинической ситуации пациентке в качестве АГП можно рассмотреть фиксированную комбинацию амлодипина с бисопрололом – препарат Конкор АМ, который выпускается в следующих дозировках бисопролола/амлодипина: 5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг и назначается по 1 таблетке в день, в случае необходимости таблетка может быть разделена.

Основной механизм действия АК заключается в том, что они тормозят проникновение ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через медленные кальциевые каналы L-типа. Снижая концентрацию ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов, они расширяют коронарные, периферические артерии и артериолы, оказывают выраженное сосудорасширяющее действие. Эти препараты обладают способностью тормозить агрегацию тромбоцитов и модулировать выделение нейромедиаторов из пресинаптических окончаний. Будучи липофильными соединениями, при приеме внутрь большинство АК быстро абсорбируются, но в связи с эффектом «первого прохождения» через печень биодоступность их очень вариабельна. Исключение составляет, в частности, амлодипин, который медленно всасывается и обеспечивает длительный (24 ч и более) эффект. Гипотензивный эффект амлодипина, входящего в состав Конкора АМ, обусловлен периферической вазодилатацией и снижением вследствие этого периферического сосудистого сопротивления. Снижение же АД и уменьшение постнагрузки в свою очередь сопровождается уменьшением потребности миокарда в кислороде. Гипотензивный эффект препарата сочетается с умеренным диуретическим и натрийуретическим действием, что приводит к дополнительному снижению периферического сосудистого сопротивления и объема циркулирующей крови. Важным является то, что амлодипин, как один из представителей АК, снижает АД пропорционально дозе; в терапевтических дозах дигидропиридиновые АК незначительно влияют на нормальное АД и не вызывают ортостатической гипотензии. Имеются данные в отношении антиатерогенного действия АК, которое, как считают исследователи, связано с антиоксидантными свойствами препаратов этой группы. Амлодипин является метаболически нейтральным АГП, что дает ему несомненное преимущество при лечении АГ у больных сахарным диабетом и другими метаболическими нарушениями [13–15]. Важнейшей особенностью амлодипина является церебропротективное действие – способность предотвращать инсульт. Согласно данным метаанализа F. Angeli и соавт., включившего 13 крупных исследований и 103 793 пациента с АГ, риск инсульта в группе дигидропиридина был достоверно ниже, чем при приеме других препаратов, независимо от степени снижения АД [16].

В трехлетнем исследовании PREVENT с включением 825 больных с ангиографическими признаками коронаросклероза, принимавших амлодипин, показано достоверное уменьшение скорости прогрессирования атеросклероза сонных артерий (по показателю толщины интима–медиа при ультразвуковом исследовании) и снижение на 33% риска нестабильной стенокардии. Последующий анализ коронароангиограмм показал, что амлодипин способствует обратному развитию атеросклероза в коронарных артериях в тех случаях, когда исходно имелся стеноз более 70% [17].

Замедление развития коронарного атеросклероза при лечении амлодипином показано также с помощью внутрикoronарной сонографии в исследовании SAMELOT [18]. Одновременно амлодипин снизил на 31% частоту неблагоприятных ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, инсульт, необходимость госпитализации в связи со стенокардией, сердечной недостаточностью).

Побочные эффекты дигидропиридинов, в частности амлодипина, обусловлены чрезмерной вазодилатацией и активацией в ответ на это симпатoadренальной системы, проявлением чего могут быть головная боль, головокружение, покраснение кожи лица, ощущение жара, рефлекторная тахикардия, возможно появление

отеков голеней, но эти побочные эффекты менее выражены при приеме амлодипина.

В состав фиксированной комбинации Конкор АМ входит β -АБ бисопролол. История применения β -АБ в кардиологии насчитывает уже более 40 лет. Препараты этой группы используют для лечения АГ, в том числе при беременности, кроме того, они входят в рекомендации для лечения пациентов со стенокардией, безболевой ишемией миокарда, тахиаритмией, после перенесенного инфаркта миокарда, с сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией левого желудочка.

Механизм антиишемического действия β -АБ связан со снижением потребности миокарда в кислороде и улучшением его перфузии в фазу диастолы. Препараты этой группы, воздействуя на β_1 -рецепторы сердца, вызывают урежение ЧСС и снижение силы сокращений миокарда (отрицательный хронотропный и инотропный эффекты), что приводит к существенному уменьшению потребности миокарда в кислороде. Хорошо известно, что высокая ЧСС в покое является значимым ФР развития ССЗ и смерти от любой причины у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и у пациентов с АГ, причем у пациентов с АГ в целом ЧСС в покое выше, чем у похожих по характеристикам нормотензивных пациентов. И наоборот, низкая ЧСС в покое ассоциируется с меньшим риском развития ишемической болезни сердца и внезапной смерти [19]. Наличие в фиксированной комбинации Конкор АМ бисопролола оказывает благоприятное воздействие на ЧСС, нивелируя потенциальный риск тахикардии вследствие воздействия амлодипина и брадикардии, – соответственно, из-за влияния амлодипина.

β -АБ уменьшают автоматизм предсердий и желудочков, замедляют атриовентрикулярную проводимость, благодаря чему оказывают антиаритмическое действие. В последние годы появились обнадеживающие данные о благоприятном воздействии высокоселективных β -АБ, которым является бисопролол, у пациентов с бронхообструктивным синдромом разной этиологии [20, 21]. Однако остается ограничение их использования при заболеваниях периферических сосудов, брадикардии и атриовентрикулярных блокадах, так как они могут усугублять имеющиеся негативные проявления этих состояний.

Как было отмечено, важнейшей характеристикой β -АБ является степень их кардиоселективности. Селективные β -АБ преимущественно воз-

действуют на β_1 -адренорецепторы сердца и в меньшей степени связываются с β_2 -адренорецепторами сосудов. Так, степень кардиоселективности (влияние на β_2/β_1 -адренорецепторы) у одного из старейших β -АБ атенолола равна 1:35, у метопролола – 1:20, у бисопролола – 1:75. Степень влияния β -АБ на рецепторы сосудов имеет важное клиническое значение. Известно, что катехоламины могут оказывать как сосудосуживающее (через α -адренорецепторы), так и сосудорасширяющее (через β_2 -адренорецепторы) воздействие на периферические артерии. В условиях, когда β_2 -адренорецепторы заблокированы, облегчается вазоконстрикторный эффект катехоламинов, опосредуемый через α -адренорецепторы. Таким образом, чем меньше кардиоселективность β -АБ, тем в большей степени заблокированы β_2 -адренорецепторы и тем более выражен вазоконстрикторный эффект, что проявляется

повышением периферического сосудистого сопротивления, с которым связывают неблагоприятные метаболические эффекты β -АБ. В частности, вследствие уменьшения интенсивности кровотока в скелетных мышцах происходит снижение утилизации глюкозы, и развивается инсулинорезистентность. Синдром инсулинорезистентности проявляется рядом других неблагоприятных метаболических эффектов: снижением уровня ХС ЛПНП, гипертриглицеридемией, снижением толерантности к глюкозе, в ряде случаев гиперурикемией. Выраженность неблагоприятного влияния β -АБ на метаболические ФР тем меньше, чем больше кардиоселективность назначаемого препарата.

В крупном метаанализе (Blood Pressure Lowering Treatment Trialist's Collaboration), опубликованном в 2008 г. и продемонстрировавшем результаты 31 исследования с об-

щим числом пациентов более 190 тыс., не было выявлено различий по влиянию β-АБ и ИАПФ или АК на вероятность осложнений АГ как у пожилых пациентов (старше 65 лет), так и у больных более молодого возраста [22].

Таким образом, в данной клинической ситуации у пациентки с АГ 3-й степени и высоким риском ССО с наличием метаболических нарушений в виде ожирения, гиперхолестеринемии с атерогенной дислипидемией, гипертриглицеридемии назначение фиксированной комбинации бисопролола с амлодипином (Конкор АМ) приведет к нормализации АД и улучшит метаболические показатели, что в целом будет способствовать снижению ССО.

Литература

1. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэйг Ф.Г., Форд Й. от имени участников регистра CLARIFY. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология. 2013; 8: 4–12.
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365: 217–23.
4. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organisation 2009; ISBN 978 92 4 156387 1.
5. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. American Heart Association. AHA Scientific Statement. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Circulation 2004; 109: 672–93.
6. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Cons. Med. 2008; 6 (10): 5–16.
7. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003; 158.
8. Стрюк Р.И., Голикова А.А., Брыткова Я.В., Абдуразакова А.М. Вегетативный статус у женщин с гипертонической болезнью в перименопаузе. Кардиология. 2012; 7 (52): 36–41.

9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Рекомендации Российского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–26.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. Eur Heart J; doi:10.1093/eurheartj/ehi151 (in press).
11. Schulman IH, Raij L. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II. Am J Nephrol 2006; 26: 170–80.
12. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122 (3): 290–300.
13. Mancia G, Grassi. Combination treatment of hypertension. High Blood Pressure 1994; 5: 5–7.
14. Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trial of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201–7.
15. Fleckenstein A, Tritthard H, Fleckenstein B et al. Pflugers Arch Physiol 1969; 307: 25.
16. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP et al. Am J Hypertens 2004; 17 (9): 817–22.
17. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000; 102: 1503–10.
18. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217–26.
19. Деев А.Д., Оганов Р.Г., Константинов В.В. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология. 2005; 10: 45–50.
20. Преображенский Д.В., Вышинская И.Д., Некрасова Н.И. Бисопролол – высокоселективный β-адреноблокатор: клиническая фармакология и опыт при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Cons. Med. 2009; 10 (11): 138–43.
21. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized cross-over trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55 (17): 1780–7.
22. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008; 336: 1121–3.

Терапия артериальной гипертензии у больных с нарушением углеводного и липидного обмена, с андрогенным дефицитом

А.И.Мартынов, Е.В.Акатова, И.В.Урлаева, О.П.Николин

Кафедра госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Несмотря на достижения современной медицины, артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации, как и во всем мире, остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, с которым приходится сталкиваться практикующим врачам. Согласно данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, распространенность АГ среди взрослого населения в нашей стране достигает 40%. По данным Global Burden of Disease study (исследование глобальной тяжести болезней), проводимого Всемирной организацией здравоохранения, неадекватный контроль артериального давления (АД) признан основной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах. Этот факт обуславливает чрезвычайную важность оптимизации фармакотерапии АГ с целью снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов, а поиск индивидуального подхода к ведению больных АГ и дифференцированный выбор лекарственных средств остаются актуальными проблемами для практикующего врача.

Сегодня в арсенале врача имеется широкий выбор эффективных фармакологических средств для лечения АГ. Однако, несмотря на это, контроль над уровнем АД часто остается неадекватным, и число людей с неконтролируемым АД постоянно увеличивается. В России антигипертензивные препараты (АГП) принимают 59,4% больных АГ, однако эффективно лечатся лишь 21,5% пациентов. Неадекватное снижение АД является проблемой всех пациентов с АГ, но особую значимость приобретает оно у людей с высоким риском развития осложнений.

На прогноз для больных АГ часто влияет множество дополнительных факторов и сопутствующих метаболических нарушений, включая сахарный диабет (СД), дислипидемию, метаболический синдром (МС) и др. Наличие разных вариантов нарушений углеводного обмена, сопутствующие МС и СД существенно повышают риск развития повреждений органов-мишеней, приводя к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов.