Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии в сочетании с хронической сердечной недостаточностью

Т.Е.Морозова, Т.Б.Андрущишина, А.Ю.Воложанина
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

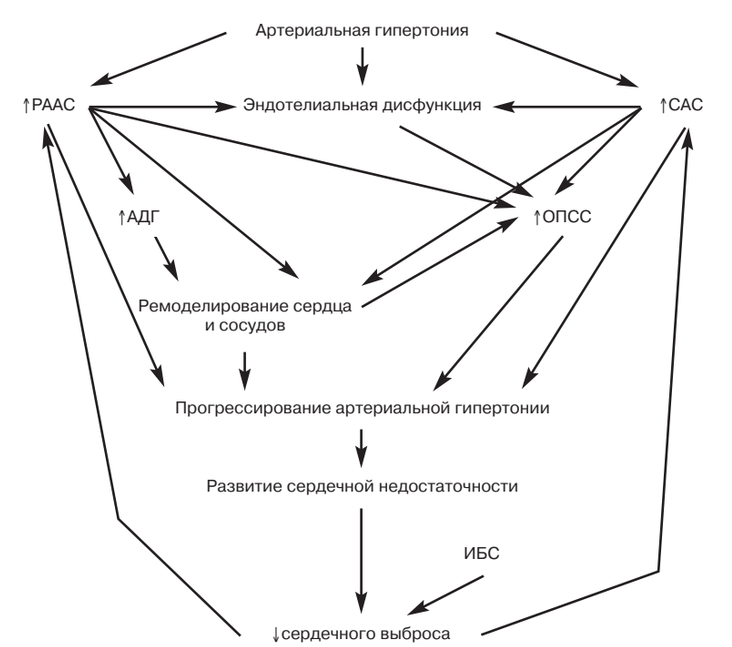
Артериальная гипертензия (АГ) остается самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в Российской Федерации, с которым приходится сталкиваться практическим врачам и которое является одним из ведущих факторов риска развития других сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Распространенность ее приближается к 40%, осведомленность больных о наличии у них заболевания возросла до 77,9%, принимают антигипертензивные препараты 59,4% больных АГ, однако эффективно лечатся лишь 21,5% пациентов [9]. Это делает чрезвычайно важной проблему оптимизации фармакотерапии АГ с целью снижения сердечно-сосудистого риска, а поиск индивидуального подхода к ведению больных АГ и дифференцированный выбор лекарственных средств в настоящее время остается актуальной проблемой для практического врача. Во многом эта задача осложняется у отдельных категорий больных, при наличии коморбидной патологии или развития декомпенсации кровообращения.

Как известно, повышенное артериальное давление (АД) является самой частой причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). В России, по результатам эпидемиологических и когортных исследований последних лет, повышенное АД ассоциируется с развитием ХСН не менее чем в 80% случаев, что отражает низкую эффективность лечения АГ [1]. Пятилетняя выживаемость больных АГ, осложнившейся развитием ХСН, составляет 24% у мужчин и 31% у женщин [5, 6]. Все это делает очевидным тот факт, что успешное лечение АГ – наиболее эффективная профилактика развития ХСН (уровень доказанности А). Нормализация АД позволяет на 50% снижать риск развития ХСН [12].

Экспериментальные и клинические исследования последних лет показали, что наибольшее значение в возникновении и прогрессировании ХСН имеет активность нейрогуморальных систем, и в первую очередь ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатико-адреналовой (САС). Ангиотензин (АТ) II является фактором роста кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, оказывает митогенное и стимулирующее действие на рост фибробластов в миокарде и сосудистой стенке, т.е. активно участвует в процессах ремоделирования сердца и сосудов, повышает содержание коллагеновых волокон в миокарде, усугубляет эндотелиальную дисфункцию, что является общим в патогенезе АГ и ХСН. Одной из составляющих ремоделирования сердца при ХСН является гипертрофия миокарда [18] (рис. 1).

Принято выделять систолическую и диастолическую сердечную недостаточность (СН). У больных с застойной ХСН, преимущественно систолической, в анамнезе часто встречается АГ, хотя повышение АД при снижении сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) бывает относительно редко. В качестве начальной терапии АГ при наличии застойной ХСН рекомендованы петлевые и тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов АТII (БРА), бета-адреноблокаторы (БАБ) и антагонисты альдостерона. Антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда могут быть назначены только в случае недостаточного антигипертензивного эф-

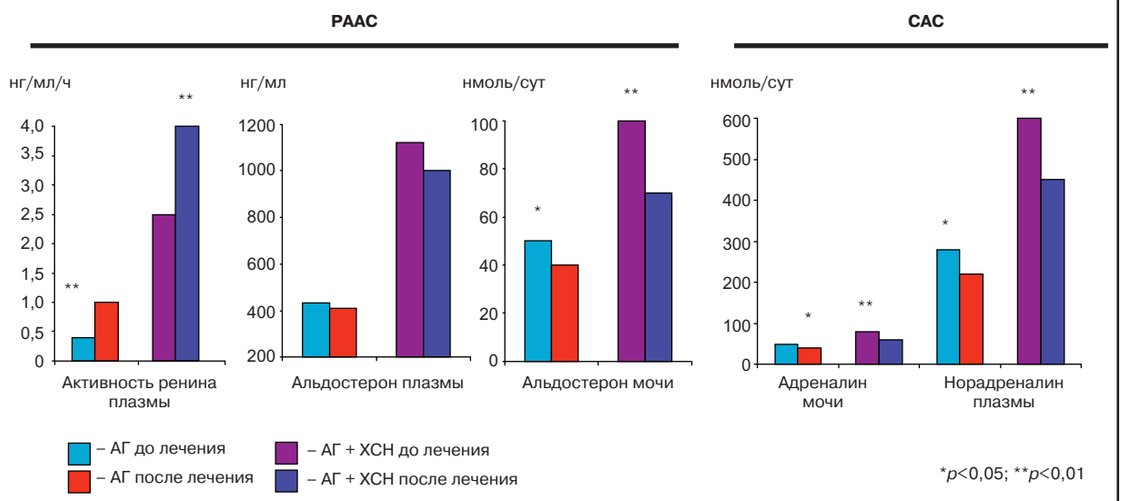
Рис. 1. Взаимосвязь патогенеза АГ и ХСН.



АДГ – антидиуретический гормон, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов.

Л.И. Ольбинская, 2002

Рис. 2. Динамика показателей активности нейрогуморальной системы у больных АГ и ХСН под влиянием лечения ИАПФ эналаприлом.



фекта или при наличии стенокардии. Недигидропиридиновые АК не используются из-за возможности ухудшения сократительной способности миокарда и усиления симптомов ХСН [3]. АГ является также одним из главных патогенетических факторов развития ХСН, обусловленной нарушением диастолической функции ЛЖ, так называемой диастолической СН, которая согласно современным представлениям относится к клиническому синдрому ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ. Частое, длительное повышение АД сопровождается гипертрофией ЛЖ, которая сама по себе является независимым фактором риска развития ХСН. При этом развитие СН не связано с нарушением сократительной функции ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ выявляется практически у всех больных АГ с гипертрофией ЛЖ, что часто сопровождается развитием СН и ухудшает прогноз.

Общность патогенеза АГ и ХСН определяет фармакотерапевтические подходы к лечению больных АГ, осложненной развитием ХСН. Препаратами выбора для проведения фармакотерапии АГ у больных в сочетании как с систолической, так и с диастолической СН являются в первую очередь препараты, блокирующие активность РААС – ИАПФ и БРА, что нашло отражение в Российских рекомендациях "Диагностика и лечение артериальной гипертонии" третьего пересмотра 2008 г. Эффективны также БАБ, диуретики и их комбинации [4].

ИАПФ

ИАПФ могут назначаться всем больным ХСН, особенно перенесшим инфаркт миокарда (ИМ). В многочисленных исследованиях достоверно доказана способность ИАПФ повышать выживаемость больных с дисфункцией ЛЖ и ХСН, снижать риск повторного ИМ и внезапной смерти на 20%.

Положительный эффект ИАПФ у больных АГ с систолической формой ХСН обусловлен снижением уровней АТII, альдостерона, вазопрессина, что сопровождается усилением диуреза, натрийуреза и уменьшением гиперволемии. Большое значение имеет вызываемая ИАПФ дилатация вен за счет увеличения уровня сосудорасширяющих кининов, приводящая к уменьшению венозного возврата (преднагрузки) и объема желудочков. Перечисляются и другие эффекты этих препаратов, играющие важную роль в повышении сократительной способности ЛЖ и сердечного выброса у больных АГ с систолической ХСН: антигипертензивный, сосудорасширяющий с уменьшением периферического сосудистого сопротивления и постнагрузки на сердце, угнетающее влияние на симпатическую активность, ингибирование процессов ремоделирования сердца и сосудов, коронаролитическое, антиишемическое и дезагрегационное действие [5, 8].

ИАПФ также рассматривают как эталонные препараты (наряду с другими блокаторами РААС) по воздействию на патологические детерминанты развития гипертонической гипертрофии и диастолическую дисфункцию ЛЖ. Их высокая эффективность связана прежде всего с уменьшением гипертрофии ЛЖ и улучшением эластических характеристик миокарда. По степени этого эффекта ИАПФ практически не имеют себе равных, что связано как с их прямым влиянием на миокард через блокаду локальной РААС, так и с опосредованным воздействием – за счет снижения АД и уменьшением постнагрузки на ЛЖ [5, 7].

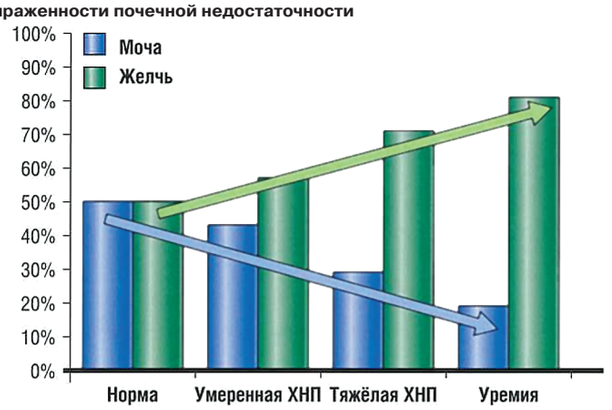
Оригинальность препаратов данного класса состоит в том, что они впервые предоставили врачу возможность активно вмешиваться в ферментативные процессы, протекающие в РААС. Действуя через блокаду образования АТII, ИАПФ оказывают влияние на систему регуляции АД и в итоге приводят к уменьшению отрицательных моментов, связанных с активацией рецепторов АТII 1-го подтипа: они устраняют патологическую вазоконстрикцию, подавляют клеточный рост и пролиферацию миокарда и гладкомышечных клеток сосудов, ослабляют симпатическую активацию, уменьшают задержку натрия и воды. Кроме воздействия на прессорные системы регуляции АД, ИАПФ оказывают влияние и на депрессорные системы, повышая их активность за счет замедления деградации вазодепрессорных пептидов, – брадикинина и простагландина E_2, которые вызывают релаксацию гладких мышц сосудов и способствуют продуцированию вазодилатирующих простаноидов и высвобождению эндотелий-релаксирующего фактора.

Эти патофизиологические механизмы обеспечивают основные фармакотерапевтические эффекты ИАПФ: антигипертензивное и органопротективное действие, отсутствие значимого влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен, уменьшение продукции альдостерона корой надпочечников, уменьшение выработки адреналина и норадреналина, подавление активности АПФ, снижение содержания АТII и повышение содержания брадикинина и простагландинов в плазме крови.

Таблица 1. Дозы ИАПФ, рекомендуемые для лечения больных АГ в сочетании с ХСН

Препарат	Начальная	Максимальная
Каптоприл	6,25 мг 3 раза/сут	25 мг 3 раза/сут
Рамиприл	1,25–2,5 мг 2 раза/сут	2,5–5 мг 2 раза/сут
Фозиноприл	5 мг 1(2) раза/сут	20 мг 1(2) раза/сут
Периндоприл	2 мг 1 раз/сут	4 мг 1 раз/сут
Эналаприл	2,5 мг 2 раза/сут	10 мг 2 раза/сут
Лизиноприл	2,5 мг 1 раз/сут	5–20 мг 2 раза/сут
Хинаприл	2,5–5 мг 1(2) раза/сут	10–20 мг 1(2) раза/сут

Рис. 3. Перераспределение элиминации фозиноприлата в зависимости от выраженности почечной недостаточности



Гемодинамические эффекты ИАПФ связаны с влиянием на сосудистый тонус и заключаются в периферической вазодилатации (снижение пред- и постнагрузки на миокард), снижении общего периферического сопротивления сосудов и системного АД, улучшении регионарного кровотока). С ослаблением воздействия АТII на системную и внутрипочечную гемодинамику связаны кратковременные эффекты ИАПФ.

Долгосрочные эффекты обусловлены ослаблением стимулирующих эффектов АТII на рост, пролиферацию клеток в сосудах, клубочках, канальцах и интерстициальной ткани почек при одновременном усилении антипролиферативных эффектов.

Важным свойством ИАПФ является их способность оказывать органопротективные эффекты, обусловленные устранением трофического действия АТII и снижением симпатического влияния на органы-мишени.

Наш личный опыт применения ИАПФ эналаприла и рамиприла у больных АГ и ХСН также свидетельствует о том, что эти препараты не только оказывают мощное вазодилатирующее действие, но и позволяют вмешиваться в сложившийся баланс прессорных и депрессорных нейрогуморальных систем у больных АГ (рис. 2).

По мере присоединения и развития СН у больных АГ увеличивается степень активации систем нейрогуморальной регуляции, что выражалось в увеличении концентрации альдостерона в плазме крови, суточной экскреции с мочой альдостерона, адреналина и норадреналина и нарушениях электролитного баланса (увеличение концентрации натрия и калия в плазме крови и уменьшение их экскреции с суточной мочой). Установлено, что степень массы миокарда ЛЖ положительно коррелируется уровнем альдостерона в плазме крови у больных АГ и ХСН.

ИАПФ благоприятно действуют на оба патологических состояния, устраняя их клинические проявления, улучшая параметры системной и внутрисердечной гемодинамики. Снижение активности прессорных систем организма и повышение активности депрессорных систем (калликреин-кининовой) наряду с улучшением параметров морфофункционального состояния сердца у больных СН под влиянием терапии ИАПФ сопровождалось улучшением клинического течения заболевания. Более выраженная динамика нейрогормонов и электролитов под влиянием лечения ИАПФ отмечена у больных ХСН I–IV функционального класса (ФК) по сравнению с больными АГ без признаков недостаточности кровообращения, имевших более высокие уровни нейрогормонов до лечения.

Завершены многие рандомизированные клинические исследования, составляющие мощную доказательную базу, свидетельствующую, с одной стороны, о высокой эффективности и безопасности данной группы препаратов, с другой – раскрывающую новые свойства ИАПФ, особенности их воздействия на различные органы и системы больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Органопротективные свойства ИАПФ и их способность улучшать прогноз у больных ХСН доказаны в ряде многоцентровых рандомизированных клинических исследований, таких как ФЛАГ, ФАГОТ и ФАСОН (фозиноприл) [2], AIRE (рамиприл) [10], PEP–CHF (периндоприл) [14], The CONSENSUS, The SOLVD, V-HeFT II (эналаприл) [15, 24, 25] и др.

Из ИАПФ в настоящее время в клинической практике широкое распространение получил фозиноприл. Фозиноприл имеет активный метаболит фозиноприлат, который является конкурентным ИАПФ. Всасывание фозиноприла происходит в проксимальных отделах тонкого кишечника. Прием пищи существенно не влияет на степень абсорбции препарата. Фозиноприл имеет активные липофильные метаболиты, позволяющие ему хорошо проникать в ткани, обеспечивая максимальную органопротективную активность препарата.

Двойной путь (печеночный и почечный) элиминации метаболитов фозиноприла имеет важное практическое значение. У здоровых добровольцев при внутривенном введении фозиноприлат (активный метаболит) выводится примерно в равной степени через почки и печень. У больных АГ с почечной недостаточностью (клиренс креатинина более 10 мл/мин) степень выведения фозиноприлата достоверно не снижается, а при прогрессировании почечной недостаточности увеличивается печеночный путь элиминации фозиноприла (рис. 3). Таким образом, у больных АГ с различной степенью почечной недостаточности коррекции суточной дозы фозиноприла не требуется.

О высокой эффективности и безопасности фозиноприла, способности снижать сердечно-сосудистый риск свидетельствуют результаты многочисленных клинических исследований у разных категорий больных АГ: в старших возрастных группах [26], при сочетании АГ с нарушениями липидного обмена [28], у больных сахарным диабетом [22], пациентов с микроальбуминурией [11].

Следует отметить, что при подборе терапии и в процессе лечения ИАПФ больных АГ в сочетании с ХСН необходимо тщательно титровать дозы препаратов (рекомендуемые дозы ИАПФ приведены в табл.1). Следует обратить внимание на то, что из ИАПФ фозиноприл является наиболее безопасным, т.к. реже вызывает гипотонию первой дозы, а среди препаратов фозинопри-

ла только Фозикард имеет дозировку 5 мг, удобную при ХСН на фоне развившейся гипотонии.

БРА

БРА дают альтернативный путь воздействия на РААС посредством взаимодействия с рецепторами, нивелируют воздействие АТII на сердечно-сосудистую систему и наряду с ИАПФ могут использоваться для коррекции АГ у больных с ХСН. Они не влияют на метаболизм брадикинина и других пептидов, что проявляется хорошей переносимостью терапии и, в частности, достоверно более редкими случаями появления кашля.

Антагонисты рецепторов АТII различаются по наличию или отсутствию активных метаболитов. Во-первых, некоторые антагонисты рецепторов АТII сами по себе обладают фармакологической активностью (валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан). Во-вторых, другие препараты (кандесартан цилексетил) становятся активными лишь после ряда метаболических превращений в печени. Наконец, у таких активных препаратов, как лосартан и тазосартан, есть активные метаболиты, которые обладают более сильным и продолжительным действием.

По способности связываться с рецепторами АТII БРА разделяются на конкурентные и неконкурентные. По экспериментальным данным показано, что ирбесартан, валсартан, кандесартан и активный метаболит лосартана (EXP3174) действуют как неконкурентные антагонисты. Эпросартан, лосартан являются конкурентными БРА. Это значит, что при повышении уровня АТII в организме (например, в ответ на уменьшение объема циркулирующей крови) эти препараты теряют связь с рецепторами АТII.

Эффективность БРА у больных ХСН доказана в ряде клинических исследований, таких как ELITE и ELITE II [21], V-HeFT [15], CHARM, VALIANT и др.

БАБ

Согласно современным представлениям одно из главных мест в патогенезе ХСН отводится повышению активности САС увеличению циркуляции катехоламинов в крови, поэтому в качестве дополнения к стандартному лечению диуретиками и ИАПФ всем пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ и ХСН II–IV ФК по классификации NYHA рекомендуется назначение БАБ. Показано, что их комбинирование с ИАПФ в большей степени снижает смертность и частоту госпитализаций от сердечно-сосудистых причин у больных ХСН, чем лечение одними ИАПФ.

С антигипертензивной целью у больных ХСН возможно использование БАБ бисопролола, карведилола и метопролола, эффективность и безопасность которых у больных ХСН достоверно доказана в ходе крупных клинических исследований, таких как MERIT HF (метопролол) [19], CIBIS II и CIBIS III (бисопролол) [13, 27], COPERNICUS (карведилол) [20]. Эти препараты демонстрируют сопоставимо одинаковое влияние на снижение риска смерти или госпитализацию. Исследования ENECA и SENIORS продемонстрировали благоприятное влияние на гемодинамические параметры и выживаемость больных ХСН пожилого возраста еще одного БАБ с NO-модулирующими свойствами – небиволола [16, 17]. В настоящее время небиволол наряду с бисопрололом, метопрололом CR/XL и карведилолом разрешен к применению при ХСН систолического типа. Карведилол является единственным БАБ, рекомендуемым для лечения наиболее тяжелого контингента больных ХСН – пациентов с IV ФК по NYHA и фракцией выброса ЛЖ <25% [20].

Разработаны основные принципы назначения и режимы дозирования перечисленных БАБ при систолической форме ХСН, которые учитывают фазность влияния этих препаратов на сократимость миокарда: показано снижение сердечного выброса в первые дни и недели приема БАБ и дальнейшее постепенное его увеличение с достижением максимума через 6–12 мес непрерывного лечения. С учетом этого терапию БАБ рекомендуют начинать с приема 1/8 терапевтической дозы только при стабильном состоянии гемодинамики (табл. 2). В дальнейшем дозу увеличивают медленно, 1 раз в 2–4 нед.

Таблица 2. Дозы БАБ, рекомендуемые для лечения больных АГ в сочетании с ХСН

Препарат	Доза		
	начальная	терапевтическая	максимальная
Бисопролол	1,25 мг 1 раз/сут	5–10 мг 1 раз/сут	10 мг 1 раз/сут
Метопролол сукцинат	12,5 мг 1 раз/сут	25 – 100 мг 1 раз/сут	100 мг 1 раз/сут
Карведилол	3,125 мг 2 раза/сут	12,5–25 мг 2 раза/сут	25 мг 2 раза/сут
Небиволол	1,25 мг 1 раз/сут	2,5–5 мг 1 раз/сут	5 мг 1 раз/сут

Положительные эффекты БАБ при нарушении диастолической функции ЛЖ связывают с урежением сердечных сокращений и удлинением диастолы, регрессией гипертрофии ЛЖ, снижением системного АД, уменьшением ишемии миокарда Показано, что БАБ повышают диастолический резерв сердца (резерв преднагрузки) за счет повышения сократительной способности предсердий, особенно при нагрузочных пробах [5, 7, 8].

АК

Согласно современным рекомендациям АК, обладающие отрицательным инотропным действием и замедляющие частоту сердечных сокращений (дилтиазем и верапамил), являясь эффективными препаратами в терапии АГ, при сочетании этого заболевания с ХСН по систолическому типу считаются противопоказанными [15, 23]. Считается, что АК из группы верапамила улучшают диастолическое наполнение ЛЖ благодаря отрицательному хронотропному эффекту, снижению АД и влиянию на выраженность гипертрофии ЛЖ.. Однако главное в действии верапамила при диастолической ХСН – его способность улучшать расслабление кардиомиоцитов, снижая содержание ионов кальция внутри клеток. В связи с этим применение верапамила эффективно при расстройствах диастолического наполнения ЛЖ, обусловленных нарушениями активной релаксации [5].

Из АК дигидропиридинового ряда амлодипин и фелодипин показали свою безопасность при ХСН с нарушенной систолической функцией ЛЖ в крупных контролируемых исследованиях [15, 23]. Это позволило включить длительно действующие АК дигидропиридинового ряда в Национальные рекомендации по лечению больных ХСН только при наличии упорной стенокардии, стойкой АГ, высокой легочной гипертонии или выраженной клапанной регургитации [3].

Все указанные АК необходимо назначать в комбинации с основными лекарственными средствами для лечения ХСН.

Диуретики

Тиазидовые и тиазидоподобные диретики (гидрохлоротиазид, индапамид, хлорталидон) широко используют как в монотерапии, так и в сочетании с ИАПФ или БРА у больных АГ, в том числе при ХСН. Использование петлевых диуретиков (фуросемид, урегит) при лечении АГ носит кратковременный характер (в основном в ургентных ситуациях), а при ее сочетании с ХСН определяется степенью декомпенсации и выраженностью отечного синдрома. Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид, спиронолактон) не имеют самостоятельного значения при лечении АГ, используются только в составе комбинированной терапии. Необходимо осторожное применение этих препаратов в сочетании с ИАПФ из-за опасности развития гиперкалиемии. Кроме того, необходимо помнить, что использование в пожилом возрасте спиронолактона может вызывать развитие гинекомастии.

Возможное неблагоприятное действие диуретиков на диастолическую функцию ЛЖ при диастолической СН связывают с развитием избыточного диуреза и как следствие снижением конечно-диастолического давления в ЛЖ, уменьшением ударного объема и сердечного выброса. Кроме того, указывается на активацию ренина в случае длительного применения диуретиков, что также способствует усугублению диастолической дисфункции ЛЖ [5].

В заключение необходимо отметить важное требование к проведению любой антигипертензивной терапии у больных АГ в сочетании с ХСН – индивидуальный выбор доз лекарственных препаратов. Всегда важно помнить о том, что большинство пациентов получают, как правило, комбинированную терапию, в состав которой входят лекарственные средства, обладающие гипотензивным действием. Это диктует необходимость на начальном этапе назначать малые дозы препаратов с дальнейшей их постепенной титрацией до эффективных и безопасных.

Таким образом, общность патогенеза АГ и ХСН определяет фармакотерапевтические подходы к лечению больных АГ, осложненной ХСН. Препаратами выбора для проведения фармакотерапии АГ у больных в сочетании как с систолической, так и диастолической СН являются в первую очередь препараты, блокирующие активность РААС – ИАПФ и БРА. ИАПФ рассматривают как эталонные препараты (наряду с другими блокаторами РААС) по воздействию на патологические детерминанты развития гипертонической гипертрофии и диастолическую дисфункцию ЛЖ. Эффективны также БАБ, петлевые и тиазидные диуретики, антагонисты альдостерона и их комбинации. АК дигидропиридинового ряда могут быть назначены только в случае недостаточного антигипертензивного эффекта или при наличии стенокардии. Недигидропиридиновые АК не используются из-за возможности ухудшения сократительной способности миокарда и усиления симптомов ХСН.

Литература
1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в Российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Журнал Сердечн. недостат. 2004; 5 (1): 4–7.
2. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). Сердечн. недостат. 2003; 4 (5).
3. Национальные рекомендации "Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности". Сердечн. недостат. 2007; 8 (2).
4. Национальные рекомендации "Диагностика и лечение артериальной гипертензии". Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 7 (6). прил. 2.
5. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность. М: Реафарм, 2002.
6. Отчет о научной сессии КНЦ РАМН Хроническая сердечная недостаточность от 21.01.1999 г. Кардиология. 1999; 12: 54–5.
7. Свищенко Е. Сердечная недостаточность у больных с артериальной гипертензией. Doctor. 2001; 4 (8): 40–4.
8. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. Под ред. акад. РАМН Л.И.Ольбинской. М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2006.
9. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РКК 2006; 4: 45–50.
10. 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; 342: 821–8.
11. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. Circulation 2004; 110 (18): 2809–16.
12. Baker DW. Prevention of heart failure. J Card Fail. 2002; 8 (5): 333–46.
13. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999: 353: 9–13.
14. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP–CHF). Eur Heart J 2006; 27: 2338–45.
15. Cohn JN, 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. Cir-

culation 1997; 96: 856–63.
16. 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; 7: 631–9.
17. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ 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; 26: 215–25.
18. Lorell BH. Diastolic dysfunction in pressure-overload hypertrophy and its modification by angiotensin II: current concepts. Basic Research in Cardiology 1992; 87 (Suppl 2): 163–72.
19. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure; Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001–6.
20. Packer M, Fowler MB. Roecker EB et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. Circulation. 2002; 106: 2194–9.
21. Pitt B, Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582–7.
22. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the fosinipril vs amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597–603.
23. Thackray S, Witte K, Clark AL et al. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALLHAT. Eur J Heart Fail 2000; 2: 209–12.
24. 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; 316: 1429–35.
25. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survivalin patients with reduced ejection fraction and congestive heart failure. New Engl J Med 1991; 325: 293–302.
26. Vetter W Treatment of senile hypertension. The Fosinopril in old patients study (FOPS). Am J Hypertension 1997; 10: 255S–61S.
27. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, 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; 4.
28. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid alberosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial. Stroke 2004; 35 (12): 2807–12.

Индекс лекарственного препарата
Фозиноприл: ФОЗИКАРД (Актавис)

Фиксированная комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и β-адреноблокатора: возможности в регрессе гипертрофии миокарда левого желудочка

О.Д.Остроумова, О.В.Жукова, О.В.Головина, Т.Ф.Гусева
Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова; 23-я ГКБ им. «Медсантруд»

Комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и β-адреноблокатора (БАБ) является рациональной при использовании, в сочетании они хорошо дополняют гемодинамические эффекты друг друга. Совместное назначение дигидропиридиновых антагонистов кальция и БАБ приводит к значительному снижению артериального давления (АД) за счет потенцирования эффекта и существенно уменьшает риск появления побочных эффектов каждого препарата. Так, БАБ уменьшают выраженность активации симпатической нервной системы, которая может возникнуть на начальном этапе лечения антагонистами кальция дигидропиридинового ряда, тем самым противодействуя развитию тахикардии. Они также уменьшают частоту возникновения и степень тяжести других нежелательных эффектов дигидропиридиновых антагонистов кальция, связанных с избыточной вазодилатацией (покраснение кожных покровов, чувство жара и др.). Дигидропиридиновые антагонисты кальция уменьшают выраженность брадикардии в ответ на применение БАБ. В силу метаболической нейтральности антагонистов кальция совместное применение с БАБ не должно приводить к развитию неблагоприятных метаболических сдвигов.

Данная комбинация показана в первую очередь больным артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с ишемической болезнью сердца, так как оба ее компонента обладают выраженной антиангинальной и антиишемической активностью. Высокая эффективность и безопасность различных комбинаций дигидропиридинового антагониста кальция и БАБ по сравнению с монотерапией показаны в ряде исследований.

В настоящее время наиболее известной фиксированной комбинацией дигидропиридинового антагониста кальция IIB поколения и БАБ является препарат Логимакс, содержащий метопролола сукцината 47,5 мг и фелодипина 5 мг.

Данные литературы о влиянии β-блокаторов на обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) противоречивы. По данным метаанализа R.Schimide и соавт., уменьшение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) под влияниями терапии β-блокаторами составило 5–6%.

Механизмы обратного развития ГМЛЖ на фоне лечения β-блокаторами остаются неясными. По всей вероятности, β-адреноблокаторы не могут оказывать прямой эффект на регрессию ГМЛЖ, так как в экспериментальных условиях вызываемый катехоламинами (норадреналином) рост миоцитов предотвращается блокадой α-, а не β-рецепторов. Уменьшение выраженности ГМЛЖ под влиянием терапии БАБ, по-видимому, не зависит и от их способности снижать гемодинамическую перегрузку миокарда давлением, так как известно, что неселективные β-блокаторы и β-блокаторы без внутренней симпатомиметической активности не способны вызвать регрессию ГМЛЖ.

В то же время, по данным ряда метаанализов, антагонисты кальция выходят на второе место по степени влияния на регресс ММЛЖ после ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Однако данные литературы об изменении ММЛЖ под влиянием терапии антагонистами кальция также противоречивы, что можно объяснить различиями в используемых дозах препаратов, продолжительности лечения, мето-