

# Лечение артериальной гипертензии у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с коморбидной патологией

Л.В. Журавлева, Н.А. Лопина

Харьковский национальный медицинский университет

**Резюме.** Ведение больных артериальной гипертензией с сочетанной патологией внутренних органов представляет определенные трудности ввиду необходимости контроля над основными патогенетическими механизмами их формирования, риска полипрагмазии и взаимодействий лекарственных средств при выборе рациональной фармакотерапии. В статье отражены современные взгляды на общность патогенеза органических поражений у пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с коморбидной патологией, с позиций доказательной медицины определены подходы к оптимальной медикаментозной терапии больных этой группы.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническое заболевание почек, фиброз печени, лизиноприл.

Развитие наиболее значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) отражено в концепции, впервые высказанной V. Dzau и E. Braunwald (1991). Согласно данной концепции, этот процесс представляет собой последовательность этапов прогрессирования сердечно-сосудистых поражений — от факторов кардиоваскулярного риска (артериальная гипертензия — АГ, сахарный диабет — СД, дислипидемия) к субклиническим органическим поражениям, затем клиническим проявлениям, сердечно-сосудистым осложнениям и, в конце концов, к смерти. Данная концепция получила название «сердечно-сосудистый континуум». Позднее был предложен «гипертонический каскад» сердечно-сосудистого континуума, в котором главная роль принадлежит АГ и гипертоническому поражению сердца, приводящим в финале к развитию необратимых терминальных изменений, минуя сразу несколько этапов классического континуума — фазу коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) (Подзолков В.И., Осадчий К.К., 2008).

В настоящее время хорошо известно о существовании не только сердечно-сосудистого, но и почечного континуума, при этом часто наблюдается их одновременное и однонаправленное развитие. С одной стороны, это обусловлено тем, что почки играют значительную роль в регуляции уровня артериального давления, повышение которого является важным фактором риска развития кардиоваскулярных осложнений, а с другой — почки и сами становятся органом-мишенью. ССЗ являются основной причиной смерти у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), и наоборот — нарушения почечной функции имеют большое значение в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) (García-Donaire J.A. et al., 2008). Таким образом, вполне обоснованным является термин «кардиоренальный континуум» (рис. 1). Возникновение и прогрессирование цепи взаимосвязанных

изменений в сердце и почках в рамках кардиоренального континуума обусловлены сходными гемодинамическими, нейрогуморальными и генетическими механизмами. Ключевая роль среди патофизиологических механизмов этого процесса принадлежит активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (Cesari M. et al., 2002).

РААС представляет собой двухкомпонентную систему, состоящую из циркулирующего и тканевого (интерстициального и внутриклеточного) компонентов. Циркулирующее звено РААС как система «быстрого реагирования» обеспечивает кратковременный контроль сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза, например компенсаторные реакции при возникновении гипертонического криза, острой сердечной недостаточности (СН).

Тканевая РААС — система длительного регулирования, обеспечивающая тоническое медленное действие на структуру и функции органов и тканей. Существование локальных РААС доказано на основа-

нии выявления всех компонентов этой системы (ангиотензиногена, ренина, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ангиотензина II (Анг II) и ангиотензиновых рецепторов) в различных органах и тканях (Leung P.S., Chappell M.C., 2003; Leung P.S., 2004). С помощью иммуногистохимических методов все компоненты РААС выявлены в сердце, периферических сосудах, почках, надпочечниках, легких, поджелудочной железе, печени и жировой ткани. Именно тканевое звено РААС ответственно за развитие органических поражений. Компоненты локальной РААС вовлечены в процессы клеточного роста, пролиферации, апоптоза, перекисного окисления липидов, секреции гормонов, а также обладают провоспалительными и профибротическими свойствами. (Bataller R. et al., 2000; Carey R.M., Siragusa H.M., 2003; Leung P.S., Chappell M.C., 2003; Santos R.A. et al., 2008).

Гиперактивация локальной РААС в сердце приводит к стимуляции пролиферативных процессов в кардиомиоцитах

Рис. 1



и гладкомышечных клетках периферических сосудов. Гиперактивация РААС в почках способствует развитию клубочковой гипертензии в результате констрикции эфферентных артериол, а также нарушению проницаемости стенки клубочковых капилляров и уменьшению площади фильтрационной поверхности. В печени гиперактивация РААС вызывает развитие и прогрессирование фиброза.

Возникновение АГ, ее прогрессирование, формирование атеросклеротической бляшки с последующей возможной дестабилизацией, диастолическая и систолическая дисфункции миокарда, гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), сосудистое ремоделирование, нефропатия, СН непосредственно связаны с гиперактивацией РААС (Dzau V.J. et al., 2006).

В настоящее время стоит вопрос не о лечении патологического состояния как такового, а о лечении конкретного пациента с имеющимися у него факторами риска и сопутствующей патологией. Фоновые заболевания, наследственные и приобретенные факторы риска, имеющиеся осложнения влияют на особенности нейрорегуляторной регуляции у лиц с сердечно-сосудистой патологией, а следовательно, на особенности течения болезни и эффективность лечения.

Особого внимания требуют пациенты с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском. К ним относятся лица с СД; метаболическим синдромом; больные, имеющие >3 факторов риска; уровень систолического артериального давления (САД)  $\geq 180$  мм рт. ст. и/или диастолического (ДАД)  $\geq 110$  мм рт. ст.; САД  $> 160$  мм рт. ст. при ДАД  $< 70$  мм рт. ст.; поражение органов-мишеней (ГЛЖ, умеренное повышение уровня креатинина в сыворотке крови, уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или клиренса креатинина, микроальбуминурия, протениурия, ультразвуковые признаки утолщения стенки сонной артерии или наличие атеросклеротической бляшки, увеличение жесткости стенки артерий); а также пациенты с ассоциированными клиническими состояниями (цереброваскулярные заболевания, гипертоническая ретинопатия, заболевания периферических артерий, поражение почек, ХСН, инфаркт миокарда, стенокардия) (Українська асоціація кардіологів, 2008; Manca G. et al., 2009).

Все это необходимо учитывать для выбора наиболее рациональной медикаментозной терапии — средства, которое не только действовало бы на все звенья патологического процесса в рамках кардиоренального континуума, обладало высокой эффективностью и безопасностью, органопротекторными свойствами, снижало риск развития сердечно-сосудистых осложнений, улучшало прогноз и качество жизни, но в придачу могло бы назначаться и при имеющейся сопутствующей патологии (заболеваниях печени, СД, поражении почек).

С учетом того факта, что ключевую роль в возникновении и прогрессировании

ССЗ играет гиперактивация РААС, целесообразно применение препаратов, воздействующих на ее звенья: ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов рецепторов Анг II (БРА). иАПФ — одна из наиболее часто назначаемых групп кардиологических препаратов, которые доказали свою эффективность у пациентов с АГ, систолической дисфункцией ЛЖ, СН, СД, нефропатией (Журавлева Л.В., Ковалева О.Н., 2008; Manca G. et al., 2009). Эти препараты не только эффективно снижают уровень АД, но также обладают кардио- и нефропротекторными свойствами, улучшают прогноз у больных с сердечно-сосудистой патологией, снижают риск развития коронарных событий. Несмотря на различия в химической структуре и фармакокинетике, большинство иАПФ эффективны при широком спектре кардиоваскулярных заболеваний (Chua D. et al., 2011).

Механизм действия иАПФ заключается в подавлении активности АПФ, что приводит к уменьшению образования Анг II — основного эффектора РААС. Кроме влияния на РААС, иАПФ вызывают прямое повышение концентрации кининов (в том числе брадикинина), простаглицлина и оксида азота, а также снижение концентрации катехоламинов и вазопрессина. Применение иАПФ позволяет уменьшить степень повреждения тканей и фиброз при ССЗ.

В целом иАПФ — гетерогенная группа препаратов. Она делится на активные лекарственные препараты и пролекарства. Первые (каптоприл, лизиноприл, либезаприл, церонаприл) биологически активны и не подвергаются биотрансформации в печени, потому эффективность таких средств мало зависит от ее функционального состояния. Пролекарства превращаются в активные метаболиты в гепатоцитах, поэтому при патологии печени, а также в результате взаимодействия лекарственных средств эффективность пролекарств может меняться.

По способности растворяться в липидах иАПФ разделяют на липофильные и гидрофильные. Липофильные связываются с белками крови, метаболизируются в печени и проникают через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Гидрофильные иАПФ мало связываются с белками, благодаря чему не конкурируют в этом плане с прочими лекарственными препаратами, а следовательно — не изменяют их фармакокинетику и могут применяться в комбинированной терапии с сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмическими, нестероидными противовоспалительными препаратами и многими другими лекарственными средствами (Бобров В.А. и др., 2010). Гидрофильные иАПФ в Украине представлены лизиноприлом.

Лизиноприл доказал свою эффективность по значимым конечным точкам в снижении кардиоваскулярного риска на всех этапах сердечно-сосудистого континуума во многочисленных многоцентровых исследованиях, в том числе у пациентов с изолированной систолической АГ — ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering

to prevent Heart Attack Trial), STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old patients with Hypertension 2), TROPHY (Treatment in Obese Patients With Hypertension). Помимо того, проводились исследования эффективности лизиноприла при сочетании АГ и СД — BRILLIANT (Blood pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril and Nifedipine Trial); у пациентов с ХСН — ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival), с заболеваниями почек, в том числе и с диабетической нефропатией EUCLID (EUROpe and DIABetes) Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes), BRILLIANT в которых лизиноприл продемонстрировал положительные результаты. Доказана также эффективность лизиноприла при остром инфаркте миокарда и постинфарктном ремоделировании миокарда ЛЖ — GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3), SMILE-2 (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2) (Brilla C.G. et al., 2000; Сидорова Л.Л., 2007; Gerc V. et al., 2008; Селюк М.Н., Козачок Н.Н., 2010). В исследовании EUCLID также достоверно установлено, что лизиноприл значительно снижает риск прогрессирования ретинопатии у обследуемых пациентов.

Наиболее частыми состояниями, требующими коррекции терапии, являются заболевания печени и почек, поскольку именно эти органы принимают активное участие в метаболизме лекарственных средств. В то же время в одних случаях они являются факторами развития кардиоваскулярной патологии, в других — ее следствием и проявлением. С учетом общности патофизиологических механизмов для лечения необходимо выбирать те препараты, которые бы влияли на максимальное число звеньев патогенеза.

### Хронические заболевания почек и сердечно-сосудистый риск

Наиболее частыми причинами возникновения патологии почек считаются АГ и СД (Бильченко А.В., 2009; Маслова О.В. и соавт., 2010). Однако независимо от первичного этиологического фактора, течение заболевания, а также его прогрессирование характеризуются общими закономерностями и стадийностью. С одной стороны, повышенное АД является важным патогенетическим фактором развития и прогрессирования хронического заболевания почек, с другой — следствием поражения почечной паренхимы. Формируется так называемый порочный круг (Сиренко Ю.Н., 2011). Функциональные нарушения почечной гемодинамики с развитием клубочковой гиперперфузии и гипертензии при их длительном существовании способствуют развитию уже структурных изменений, которые затрагивают почечные клубочки и сосуды. Нефроангиосклероз приводит к уменьшению клубочкового кровотока и ишемии, гибели части клубочков.

Появление микроальбуминурии, снижение СКФ достоверно ассоциируются с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых событий. Доказано, что хронические заболевания почек являются независимым фактором развития сердечно-сосудистых осложнений и кардиоваскулярной смертности (рис. 2) (García-Donaire J.A. et al., 2008).

Основные механизмы, способствующие повышению АД как при эссенциальной, так и при вторичных ренопаренхиматозных АГ, таковы: повышение периферического сосудистого сопротивления, ренальная вазоконстрикция, задержка жидкости и натрия. Реализация их происходит посредством гиперактивации РААС.

Активация локальной РААС способствует прогрессированию ХПН за счет повышения системного и внутриклубочкового давления, активации факторов роста и воспаления в почках, повышенной реабсорбции натрия и повышенной мезангиальной проницаемости. Согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension — ESH) и Европейского общества кардиологии (European Society of Cardiology — ESC) по ведению пациентов с АГ, наличие незначительного нарушения функции почек при уровне АД 130–139/85–89 мм рт. ст. характеризуется высоким и очень высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений и требует проведения медикаментозной коррекции (Mancia G. et al., 2009). Наиболее важными моментами признаются профилактика возникновения поражения почек и замедление прогрессирования патологического процесса (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), а следовательно, снижение риска ССЗ (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) путем терапии, не только направленной на снижение уровня АД, но и обладающей нефропротекторными свойствами, с учетом индивидуальной стратификации рисков (Plantinga L.C. et al., 2009). Для замедления прогрессирования поражения почек у больных АГ по данным многоцентровых исследований рекомендуется жесткий контроль уровня АД — <130/80 мм рт. ст., а при наличии протеинурии >1 г/сут — <125/75 мм рт. ст. (Appel L.J. et al., 2010).

Что касается диабетической нефропатии, то ее развитие и прогрессирование

зависит как от контроля за показателями, характеризующими углеводный обмен, так и от уровня АД.

Антигипертензивные препараты всех классов благодаря снижению уровня АД уменьшают риск возникновения почечной патологии и ее дальнейшего развития. Препаратами выбора для больных с АГ и поражением почек являются иАПФ. В рандомизированных исследованиях AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) и других доказано, что иАПФ в большей степени замедляют прогрессирование почечной дисфункции при применении в качестве как моно-, так и комбинированной терапии. Это происходит за счет следующих нефропротекторных свойств иАПФ: снижение внутриклубочковой гипертензии путем дилатации как приносящей, так и выносящей артериол; снижение гидростатического давления в клубочке, что значительно уменьшает выраженность гиперfiltrации; блокада факторов роста и воспаления; снижение проницаемости клубочковой мембраны; уменьшение или прекращение протеинурии; улучшение функции эндотелия (Patel A., ADVANCE Collaborative Group, 2007; Du X. et al., 2009). При сравнении различных режимов антигипертензивной терапии в 11 рандомизированных исследованиях у пациентов с недиабетическими заболеваниями почек (с применением иАПФ и без них) доказано, что применение препаратов данного класса связано с более низким риском развития терминальной почечной недостаточности (Plantinga L.C. et al., 2009).

Применение иАПФ у пациентов с диабетической нефропатией в сочетании с АГ приводит не только к замедлению развития ХПН, но и к увеличению продолжительности жизни, что продемонстрировано в исследованиях MICRO — HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes — Heart Outcomes Prevention Evaluation), ADVANCE, BRILLIANT.

Необходимо отметить, что в существующих в настоящее время рекомендациях Европейского общества кардиологов, Европейского общества гипертензии, Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association), а также в рекомендациях Украинской ассоциации кардиологов не отмечены преимущества того или иного иАПФ

при СД (Українська асоціація кардіологів, 2008; Mancia G. et al., 2009; American Diabetes Association, 2010). Практически все иАПФ, включая препараты с почечным путем выведения (эналаприл, лизиноприл, периндоприл, каптоприл), доказали свою эффективность в уменьшении протеинурии в клинических исследованиях. В исследовании BRILLIANT применение лизиноприла по сравнению с назначением нифедипина пролонгированного действия приводило к более выраженному уменьшению выделения белка с мочой. В исследовании CALM (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria) при почти одинаковом снижении АД лизиноприл обеспечивал более значительное уменьшение альбуминурии по сравнению с кандесартаном. Опыт, накопленный в отношении применения лизиноприла у больных с диабетической нефропатией, позволяет рассматривать его в ряду приоритетных иАПФ, применяемых для лечения и профилактики поражения почек при СД. Следует отметить, что именно лизиноприл стал золотым стандартом для сравнительной оценки эффективности других антигипертензивных препаратов при диабетической нефропатии (Schjoedt K.J., 2009).

При лечении иАПФ у пациентов с ХПН необходимо обеспечить мониторинг содержания калия, креатинина в сыворотке крови, а также избегать применения калийсберегающих диуретиков.

## Роль РААС при патологии печени

Развитие печеночного фиброза характерно для большинства хронических заболеваний печени (El-Zayadi A.R., 2008). Это сложный патофизиологический механизм, включающий участие звездчатых клеток, клеток Кулфера, портальных фибробластов и миофибробластов, которые продуцируют коллаген в поврежденной печени. В результате воспаления и фиброза развиваются изменения цитоархитектоники печени с последующим нарушением печеночного кровотока и формированием портальной гипертензии. Активация патологического процесса происходит под воздействием фиброгенных цитокинов, хемокинов, в том числе трансформирующего фактора роста-β. Компоненты циркулирующей и тканевой РААС тоже участвуют в возникновении и прогрессировании фиброза печени, поскольку Анг II является мощным профибротическим медиатором (Bataller R. et al., 2000; Pereira R.M. et al., 2009). У пациентов с циррозом печени также повышены активность ренина плазмы крови и уровень альдостерона (Ikura Y., 2005).

Понимание механизмов, вовлеченных в развитие фиброза печени, необходимо как для профилактики его развития, так и для замедления темпов его прогрессирования. И воздействие на РААС — одна из важных составляющих антифибротической терапии (Lubel J.S. et al., 2008).

Препараты групп иАПФ и БРА продемонстрировали антифибротический эффект во многих исследованиях на животных (Yoshiji H. et al., 2001; Pereira R.M., 2007; Casillas-Ramirez A. et al., 2008; Shen X.Z.

Рис. 2

Тяжесть течения гипертонической болезни

Кардиоваскулярный и почечный риск

Стадия хронического заболевания почек

СКФ мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>



Гиперfiltrация

Микроальбуминурия

Макроальбуминурия

Рост кардиоваскулярного риска при прогрессировании хронического заболевания почек

et al., 2008; Toblli J.E. et al., 2008). Однако исследований, где изучали влияние ингибирования компонентов РААС на развитие и прогрессирование фиброза печени у людей, пока проведено ограниченное количество, а крупные многоцентровые рандомизированные исследования и вовсе отсутствуют. Возможно, это обусловлено трудностью оценки эффективности терапии из-за медленного субклинического прогрессирования фиброза при вирусных гепатитах, неалкогольном стеатогепатите (НАСГ), а также необходимостью длительного наблюдения пациентов и проведения биопсии для гистологического подтверждения регресса фиброза (Warner F.J. et al., 2007). При ретроспективном анализе результатов гистологического исследования печени у лиц, перенесших трансплантацию, среинфицированием гепатитом С, установлено, что группа пациентов, получавших блокаторы РААС (n=27), в сравнении с пациентами, не получавшими их (n=101), продемонстрировала гораздо более редкое развитие тяжелого фиброза (мостовидный фиброз и цирроз) через 1 год и 10 лет наблюдения после трансплантации (15% против 35%;  $p < 0,05$  — через 1 год и 35% против 70%;  $p < 0,005$  — через 10 лет наблюдения соответственно) (Rimola A. et al., 2004).

Одним из принципов лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) является снижение инсулинорезистентности — ключевого патогенетического механизма метаболического синдрома. Поскольку РААС играет одну из ведущих ролей в формировании инсулинорезистентности, и как следствие, в развитии НАЖБП, вполне оправданным является назначение препаратов, подавляющих ее гиперактивность, у таких пациентов. ИАПФ и БРА повышают чувствительность к инсулину, улучшают контроль над пролиферацией жировой ткани и выработкой адипокинов, нормализуют уровень цитокинов как в жировой ткани, так и в организме в целом (Yokohama S. et al., 2004; Adams L.A. et al., 2005; Журавльова Л.В. та співавт., 2010; Targher G. et al., 2010).

В то же время контроль уровня активности РААС в печени способствует предотвращению фиброза и позволяет разорвать порочный круг, приводящий к трансформации стеатоза в стеатогепатит. Воздействие на мишени РААС в поджелудочной

железе позволит сохранить адекватную секрецию инсулина и достичь лучшего метаболического профиля.

При терапии эналаприлом вследствие недостаточного образования его активного метаболита (эналаприлата) для достижения терапевтического эффекта у больных с сопутствующей патологией печени необходимо повышать суточную дозу препарата. Лизиноприл, который представляет собой активное вещество, а следовательно, не подвергается биотрансформации в гепатоцитах, является препаратом выбора у пациентов с патологией печени и не требует коррекции дозы (Михеева О.М. и соавт., 2007).

Согласно результатам проспективного рандомизированного клинического исследования, в котором оценивали эффективность и безопасность различных схем антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и НАСГ, лизиноприл является наиболее эффективным препаратом у этой группы больных. Применение лизиноприла приводит не только к нормализации суточного профиля АД у наибольшего числа пациентов, но и к некоторому улучшению функционального состояния печени, снижению уровня провоспалительных цитокинов, повышению чувствительности к инсулину, а также достоверно снижает уровень аминотрансфераз и билирубина (Драпкина О.М., Тутнов Д.А., 2008).

Поэтому современные рекомендации по ведению больных с НАЖБП включают применение ИАПФ в качестве средств, способствующих уменьшению фиброза, улучшающих метаболический контроль и повышающих чувствительность к инсулину (Yoshiji H. et al., 2001; Yokohama S. et al., 2004).

В нашей стране применяется один из препаратов лизиноприла — Линотор® («Pharma International»). Как представитель группы ИАПФ Линотор® воздействует на РААС, блокируя ее гиперактивность, что обуславливает его органопротекторные свойства. Как препарат лизиноприла Линотор® представляет собой активное вещество и не требует коррекции дозы у пациентов с патологией печени. Эффективность и безопасность применения препаратов лизиноприла при сочетании АГ с патологией печени доказана в проспективном рандомизированном исследова-

нии (Драпкина О.М., Тутнов Д.А., 2008). К его преимуществам можно отнести и выгодное соотношение эффективности/стоимость, что, безусловно, повышает приверженность пациента лечению.

На кафедре внутренней медицины № 3 Харьковского национального медицинского университета на базе кардиологического, гастроэнтерологического, ревматологического и эндокринологического отделений Областной клинической больницы г. Харькова с успехом применяют Линотор® (лизиноприл), принимая во внимание его антигипертензивное и органопротекторное действие, а также особенности фармакокинетики. Наибольшее количество наблюдений касается пациентов с коморбидной патологией — АГ и нарушениями функции печени, в том числе хроническими воспалительными заболеваниями печени и НАЖБП.

## Выводы

В настоящее время ключевым механизмом развития и прогрессирования органических поражений у лиц высокого кардиоваскулярного риска с коморбидной патологией считается гиперактивация РААС.

Таким образом, наиболее патогенетически оправданным является назначение лекарственных средств, блокирующих активность РААС, среди которых особое место занимает ИАПФ. Данные препараты не только эффективно снижают уровень АД и кардиоваскулярный риск, но и обладают множественными органопротекторными свойствами, улучшают качество жизни и прогноз заболевания.

Таким образом, при лечении АГ у лиц высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии, фармакокинетику препаратов, лекарственные взаимодействия, а также накопленную доказательную базу. Линотор® (лизиноприл) является препаратом выбора у этой группы пациентов благодаря особенностям метаболизма, высокой эффективности и безопасности.

## Литература

Бильченко А. В. (2009) Хронические болезни почек и сердечно-сосудистые заболевания. Системный подход к терапии. Мистецтво лікування, 4 (60): 32–38.

Линотор®  
LISINAPRILUM  
Время облегчить жизнь

МЕГАКОМ  
Соблюдать ритм жизни

Информация для специалистов.  
С целью информирования о лекарственном препарате Линотор®.  
Линотор® (лизиноприл) — это препарат выбора у этой группы пациентов благодаря особенностям метаболизма, высокой эффективности и безопасности.

- Бобров В.А., Давыдова И.В., Медведев О.И.** (2010) Актуальные вопросы лекарственных взаимодействий в клинической практике. Как выбрать оптимальный ингибитор АПФ для больного, принимающего НПВС? Укр. мед. часопис, 1(75): 43–48 ([http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/75/pdf/1563\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/75/pdf/1563_rus.pdf)).
- Драпкина О.М., Тутнов Д.А.** (2008) Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с заболеваниями печени. Рос. мед. вести, XIII(3): 43–48.
- Журавлева Л.В., Ковалева О.Н.** (2008) Место лизиноприла в антигипертензивной терапии метаболического синдрома. Кровообіг та гемостаз, 4: 18–22.
- Журавльова Л.В., Лавриненко О.В., Хворостинка В.М.** (2010) Жирова дистрофія печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу: шляхи оптимізації лікування. Ліки України, 7(143): 58–62.
- Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. и др.** (2010) Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации. Клин. нефрология, 3: 45–50.
- Михеева О.М., Комиссаренко И.А., Дроздов В.Н. и др.** (2007) Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертензией на фоне патологии печени. Consilium medicum, 9(11): 72–76.
- Подзолков В.И., Осадчий К.К.** (2008) Сердечно-сосудистый континуум: могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг»? РМЖ (Русский медицинский журнал), 17(16): 1102–1109.
- Селюк М.Н., Козачок Н.Н.** (2010) Лизиноприл — единственный иАПФ, спасающий пациента в первые часы при остром инфаркте миокарда. Укр. мед. часопис, 4(78): 55–59 (<http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/2010/08/78-55.pdf>).
- Сидорова Л.Л.** (2007) Ингибиторы АПФ: кому и какое? Укр. мед. вісник. Терапія, 4(14): 2–4.
- Сиренко Ю.Н.** (2011) Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии. Донецк, 288 с.
- Українська асоціація кардіологів** (2008) Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Київ, 80 с.
- Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D.** (2005) Nonalcoholic fatty liver disease. C.M.A.J., 172(7): 899–905.
- American Diabetes Association** (2010) Standards of medical care in diabetes — 2010. Diabetes Care, 33(suppl. 1): S11–S61.
- Appel L.J., Wright J.T. Jr., Greene T. et al.** (2010) Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. N. Engl. J. Med., 363(10): 918–929.
- Bataller R., Ginès P., Nicolás J.M. et al.** (2000) Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. Gastroenterology, 118(6): 1149–1156.
- Brilla C.G., Funck R.C., Rupp H.** (2000) Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. Circulation, 102(12): 1388–1393.
- Carey R.M., Siragy H.M.** (2003) Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. Endocr. Rev., 24(3): 261–271.
- Casillas-Ramirez A., Amine-Zaouali M., Massip-Salcedo M. et al.** (2008) Inhibition of angiotensin II action protects rat steatotic livers against ischemia-reperfusion injury. Crit. Care Med., 36(4): 1256–1266.
- Cesari M., Rossi G.P., Pessina A.C.** (2002) Biological properties of the angiotensin peptides other than angiotensin II: implications for hypertension and cardiovascular diseases. J. Hypertens., 20(5): 793–799.
- Chua D., Ignaszewski A., Schwenger E.** (2011) Angiotensin-converting enzyme inhibitors: An ACE in the hole for everyone? B. C. Medical Journal, 53(5): 220–223.
- Du X., Ninomiya T., de Galan B. et al.** (2009) Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. Eur. Heart J., 30(9): 1128–1135.
- Dzau V., Braunwald E.** (1991) Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am. Heart J., 121(4, pt. 1): 1244–1263.
- Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al.** (2006) The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation, 114(25): 2850–2870.
- El-Zayadi A.R.** (2008) Hepatic steatosis: a benign disease or a silent killer. World J. Gastroenterol., 14(26): 4120–4126.
- García-Donaire J.A., Segura J., Ruilope L.M.** (2008) Hypertension and the kidney. Hot Topics in Hypertension, (3): 7–19.
- Gerc V., Begović B., Vehabović M. et al.** (2008) Effects of fixed combination of lisinopril plus hydrochlorothiazide on regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: an opened, multi-centre, prospective clinical trial. Bosn. J. Basic. Med. Sci., 8(3): 214–219.
- Ikura Y., Ohsawa M., Shirai N. et al.** (2005) Expression of angiotensin II type 1 receptor in human cirrhotic livers: Its relation to fibrosis and portal hypertension. Hepatol. Res., 32(2): 107–116.
- Leung P.S.** (2004) The peptide hormone angiotensin II: its new functions in tissues and organs. Curr. Protein. Pept. Sci., 5(4): 267–273.
- Leung P.S., Chappell M.C.** (2003) A local pancreatic renin-angiotensin system: endocrine and exocrine roles. Int. J. Biochem. Cell. Biol., 35(6): 838–846.
- Lubel J.S., Herath C.B., Burrell L.M., Angus P.W.** (2008) Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications. J. Gastroenterol. Hepatol., 23(9): 1327–1338.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al.** (2009) Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press., 18(6): 308–347.
- Patel A., ADVANCE Collaborative Group** (2007) Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet, 370(9590): 829–840.
- Pereira R.M., dos Santos R.A., da Costa Dias F.L. et al.** (2009) Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis. World J. Gastroenterol., 15(21): 2579–2586.
- Pereira R.M., Dos Santos R.A., Teixeira M.M. et al.** (2007) The renin-angiotensin system in a rat model of hepatic fibrosis: evidence for a protective role of Angiotensin-(1-7). J. Hepatol., 46(4): 674–681.
- Plantinga L.C., Miller E.R. 3rd, Stevens L.A. et al.** (2009) Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999–2006. Hypertension, 54(1): 47–56.
- Rimola A., Londofio M.C., Guevara G. et al.** (2004) Beneficial effect of angiotensin-blocking agents on graft fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplantation. Transplantation, 78(5): 686–691.
- Santos R.A., Ferreira A.J., Simões e Silva A.C.** (2008) Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Masaxis. Exp. Physiol., 93(5): 519–527.
- Schjoedt K.J., Astrup A.S., Persson F. et al.** (2009) Optimal dose of lisinopril for renoprotection in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy: a randomised crossover trial. Diabetologia, 52(1): 46–49.
- Shen X.Z., Xiao H.D., Li P. et al.** (2008) New insights into the role of angiotensin-converting enzyme obtained from the analysis of genetically modified mice. J. Mol. Med. (Berl.), 86(6): 679–684.
- Targher G., Day C.P., Bonora E.** (2010) Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. N. Engl. J. Med., 363(14): 1341–1350.
- Toblli J.E., Muñoz M.C., Cao G. et al.** (2008) ACE inhibition and AT1 receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats. Obesity (Silver Spring), 16(4): 770–776.
- Warner F.J., Lubel J.S., McCaughan G.W., Angus P.W.** (2007) Liver fibrosis: a balance of ACEs? Clin. Sci. (Lond.), 113(3): 109–118.
- Yokohama S., Yoneda M., Haneda M. et al.** (2004) Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology, 40(5): 1222–1225.
- Yoshiji H., Kuriyama S., Yoshii J. et al.** (2001) Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. Hepatology, 34(4, pt. 1): 745–750.

## Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику з коморбідною патологією

Л.В. Журавльова, Н.А. Лопіна

**Резюме.** Ведення хворих на артеріальну гіпертензію з супутньою патологією внутрішніх органів становить певні труднощі, зважаючи на необхідність контролю над основними патогенетичними механізмами їхнього формування, ризик поліпрагмації та взаємодії лікарських засобів при виборі раціональної фармакотерапії. У статті відображено сучасні погляди на спільність патогенезу органних уражень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику з коморбідною патологією, з позицій доказової медицини визначено підходи до оптимальної медикamentозної терапії у хворих цієї групи.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, хронічне захворювання нирок, фіброз печінки, лизиноприл.

## Treatment of hypertension in high and very high cardiovascular risk patients with comorbid disorders

L. V. Zhuravlyova, N. A. Lopina

**Summary.** Management of patients with arterial hypertension and combined internal organ pathology presents some difficulties because of the need to control the main pathogenetic mechanisms of their formation and because of the risk of polypharmacy and drug interactions when choosing a rational drug therapy. The article reflects the current views on the generality of organ lesions pathogenesis in high and very high cardiovascular risk hypertensive patients with comorbid disorders. The approaches to optimal medical therapy in this group of patients are determined from the point of the evidence-based medicine.

**Key words:** arterial hypertension, chronic kidney disease, liver fibrosis, lisinopril.