

# COVID-19: пациент с сердечно-сосудистой патологией в зоне особого риска

Для цитирования: VIII Евразийский конгресс кардиологов. Обзор симпозиумов. COVID-19: пациент с сердечно-сосудистой патологией в зоне особого риска. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 76–83. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200231

## COVID-19: a patient with cardiovascular disease at high risk

For citation: VIII Eurasian Congress of Cardiology. Overview of symposiums. COVID-19: a patient with cardiovascular disease at high risk. Systemic Hypertension. 2020; 17 (2): 76–83. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200231

Пандемия COVID-19, охватившая планету, поставила перед медиками всего мира множество вопросов, среди которых и тактика ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией, как инфицированных, так и находящихся в условиях самоизоляции. Данной проблеме был посвящен симпозиум, проведенный при поддержке компании «Мерк»: «COVID-19: пациент с сердечно-сосудистой патологией в зоне особого риска».

## Фокус на пациента с сердечно-сосудистой патологией в условиях пандемии COVID-19

Чазова Ирина Евгеньевна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

В выступлении, открывшем мероприятие, академик РАН, президент Европейской ассоциации кардиологов **И.Е. Чазова** ознакомила участников конгресса с последними Европейскими рекомендациями по сердечно-сосудистым заболеваниям и COVID-19, вышедшим в начале апреля.

Согласно данным об уровне смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), Российская Федерация относится к странам с очень высокими показателями, сравнимыми лишь с данными по Украине и Белоруссии, в отличие от Чехии, США, Германии, Франции, Австрии, Южной Кореи, имеющих лучшие показатели по смертности и заболеваемости («Circulation», 2019). В России смертность от болезней системы кровообращения составляет 47,7%, существенно опережая те же показатели от новообразований, болезней органов пищеварения и дыхания (данные Росстата). При анализе показателей смертности от ССЗ в структуре смертности болезней системы кровообращения за 2015 и 2016 г. обращают на себя внимание следующие цифры: 53,2 и 53,1% соответственно обусловлены ишемической болезнью сердца, из которых 12,9 и 13,0% – смертность от инфаркта миокарда (ИМ). Артериальная гипертензия (АГ) как причина смертности, а не как фактор риска, занимает скромных 2 и 2,1%. (данные Росстата). Представленные цифры за 2015 и 2016 г. наглядно демонстрируют, что ситуация с распределением заболеваний, ассоциирующихся со смертностью от болезней системы кровообращения, не меняется.

Уникальная ситуация тяжелой пандемии COVID-19 показывает, что ССЗ не только являются причиной высокой сердечно-сосудистой смертности, но и определяют более высокую смертность у больных с COVID-19. По данным китайских ученых, проанализировавших 44 672 случая COVID-19, умершие от инфекции в 10,5% случаев имели ССЗ, занимая первое место. Вторая позиция принадлежала пациентам с сахарным диабетом (7,3%), третье место – хронической обструктивной болезни легких (6,3%), замыкала четверку АГ (6,0%). Пациенты с онкологической патологией реже умирали от коронавирусной инфекции (5,6%). Лица без каких-либо сопутствующих заболеваний составляли 1% от умерших.

Чем же можно объяснить повышенную смертность от COVID-19 у больных с ССЗ? Ответ, вероятно, заключается в особенностях проникновения вируса в клетку человека, которое опосредуется ангиотензинпревращающим ферментом-2 – частью многогранной сложной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Механизм развития заболевания и связь с сердечно-сосудистым событием четко описаны в новых Европейских рекомендациях по ССЗ и COVID-19, вышедших в начале апреля. Ирина Евгеньевна Чазова познакомила участников онлайн-симпозиума с наиболее важными разделами этого документа.

Механизм развития заболевания и связи с сердечно-сосудистой системой:

- ССЗ, связанные с COVID-19, вероятно, включают в себя нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы/ангиотензинпревращающего фермента-2, вызванные инфекцией SARS-CoV-2, а также связанные с сопутствующими заболеваниями, такими как АГ;
- ССЗ могут быть первичным проявлением COVID-19, но могут быть и вторичными по отношению к острому повреждению легких, что приводит к увеличению нагрузки на сердце и потенциально опасно для пациентов с уже известной хронической сердечной недостаточностью;
- «цитокиновый шторм», возникающий из-за дисбаланса активации Т-клеток с нарушением регуляции высвобождения интерлейкина-6, -17 и других цитокинов, может способствовать развитию и прогрессированию ССЗ на фоне COVID-19;
- активация иммунной системы наряду с изменениями метаболизма может привести к нестабильности атеросклеротических бляшек, способствуя развитию острых коронарных событий (ESC Guidance, 2020).

Какие особенности течения ССЗ можно выделить у пациентов с COVID-19? Это более высокий риск тяжелого течения и неблагоприятных исходов, декомпенсация хронических заболеваний из-за несоответствия возросших метаболических потребностей и сниженного сердечного резерва, риск тромботических осложнений (например, тромбоза стентов) вследствие прокоагулянтного эффекта воспаления (ESC Guidance, 2020)

И.Е. Чазова привела общие принципы оказания помощи этой группе пациентов в условиях пандемии:

- при сочетании ССЗ с COVID-19 или при подозрении на COVID-19 следует придерживаться принципов действующих клинических рекомендаций по диагностике и лечению ССЗ;
- у пациентов со стабильным течением ССЗ не рекомендуются плановые амбулаторные визиты, при наличии технической возможности они могут быть заменены на телемониторинг;
- экстренная помощь пациентам с острыми ССЗ должна оказываться с неукоснительным соблюдением мер эпидемиологической защиты;
- необходима специальная подготовка персонала для минимизации связанных с противоэпидемическими мерами задержек в сроках оказания медицинской помощи (ESC Guidance, 2020)

По мнению докладчицы, важными разделами Европейских рекомендаций являются пункты, касающиеся биомаркеров, играющих существенную роль в практической работе:

- при повреждении кардиомиоцитов, количественно определяемое концентрациями тропонина Т/І и наличие гемодинамического стресса, количество, определяемое концентрациями мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), может наблюдаться при инфекциях COVID-19, как и при других пневмониях. Уровень этих биомаркеров коррелирует с тяжестью заболевания и смертностью;
- концентрация тропонина Т/І и BNP/NT-proBNP должна оцениваться количественными тестами;
- у пациентов, госпитализированных с COVID-19, умеренное повышение концентрации тропонина Т/І и BNP/NT-proBNP, как правило, является результатом ранее существовавшего заболевания сердца и/или острого его повреждения/стресса, связанного с COVID-19;
- в отсутствие типичной стенокардии, боли в груди и/или ишемических изменений электрокардиограммы пациентам с легким повышением (например, меньше чем в 2–3 раза выше верхнего предела нормы) не требуется обследование и/или лечение ИМ 1-го типа;
- у пациентов с COVID-19, как у пациентов с другими пневмониями, рекомендуется изменять концентрации тропонина Т/І, только если диагноз ИМ 1-го типа рассматривается на основании клинических данных или при выявлении новой дисфункции левого желудочка. Независимо от диагноза оценку уровня тропонина Т/І можно использовать для определения прогноза;
- уровень D-димера может быть повышен у 1/3 пациентов с COVID-19 по разным причинам. Мониторинг концентрации D-димера может помочь в оценке прогнозов ухудшения течения болезни, хотя также может вызывать путаницу в отношении наличия острой тромбоэмболии легочной артерии. Следовательно, D-димер следует определять только в случаях клинически подозреваемой тромбоэмболии легочной артерии и в соответствии с рекомендуемыми алгоритмами диагностики. Другие маркеры активации коагуляции могут контролироваться с целью оценки прогноза (ESC Guidance, 2020).

В своем докладе И.Е. Чазова обратила внимание участников симпозиума на особенности проведения различных диагностических методик в условиях пандемии. В частности, в Европейских рекомендациях подчеркнуто, что не следует выполнять рутинную визуализацию сердца у пациентов с подозрением или подтвержденным COVID-19. Необходимо предотвращение передачи инфекции от одних пациентов другим через сканеры и оборудование для визуализации. Визуализационные исследования у пациентов с подозрением или подтвержденным COVID-19 необходимо выполнять только в том случае, если результаты могут повлиять на их лечение. Выбирать следует такой метод визуализации, который является луч-

шим для пациентов, как с точки зрения диагностики, так и в отношении инфекционного риска для окружающей среды. Протоколы визуализационных исследований должны быть максимально короткими (ESC Guidance, 2020).

И.Е. Чазова представила материалы Европейских рекомендаций и по другим методам исследований: трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансным исследованиям.

Очень важный раздел, посвященный стратегии выполнения инвазивных процедур во время эпидемии COVID-19, оформлен в виде таблиц, в которых цветом обозначены сроки проведения тех или иных процедур при разных заболеваниях. К примеру, при ишемической болезни сердца:

- **ургентные (безотлагательные) процедуры (красный цвет)** включают ИМ с подъемом сегмента ST, острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST с очень высоким и высоким риском, кардиогенный шок;
- **срочные (можно выполнить в течение суток – оранжевый цвет):** ОКС без подъема сегмента ST промежуточного риска, нестабильная стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на стволе левой коронарной артерии, ЧКВ на последней коронарной артерии, декомпенсация ишемической хронической сердечной недостаточности, стенокардия IV функционального класса (ФК), коронарное шунтирование у пациентов с ОКС и невозможностью ЧКВ;
- **меньшая срочность (можно выполнить до 3 мес – желтый цвет):** прогрессирующая стенокардия III ФК, последующая ЧКВ на инфаркт-не-связанной артерии при ИМ с подъемом сегмента ST, ЧКВ проксимальной передней нисходящей артерии (ПНА);
- **плановые (можно выполнить позже 3 мес – зеленый цвет):** вмешательство при хронической тотальной окклюзии, стенокардии со II ФК.

В своем выступлении И.Е. Чазова затронула проблему течения COVID-19 у пациентов с АГ, находящихся в группе риска. Смертность среди этой категории больных выше, чем у лиц, не имеющих сопутствующих заболеваний. Подтверждением более сложного течения коронавирусной инфекции у больных с АГ по сравнению с больными без нее служит тот факт, что среди пациентов в критическом (18,3/11,2% соответственно) и тяжелом (21,4/17,6%) состоянии они занимают больший процент случаев (G. Yang и соавт., 2020). Также и среди умерших больше пациентов с повышенным артериальным давлением – 10,3% против 6,4% случаев. Однако в Европейских клинических рекомендациях отмечено, что, возможно, сообщаемая связь между риском тяжелых осложнений и смерти от COVID-19 связана с отсутствием поправки на возраст. В настоящее время нет доказательств того, что АГ является независимым фактором риска тяжелых осложнений или смерти от инфекции COVID-19.

Несмотря на множество предположений, в настоящее время нет никаких доказательств того, что предшествующее лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) повышает риск COVID-19 или развития тяжелых осложнений COVID-19. Лечение гипертензии должно соответствовать существующим рекомендациям (ESC Guidance, 2020). В РФ такими рекомендациями являются рекомендации Российского общества по артериальной гипертонии. Никаких изменений в этих документах во время пандемии COVID-19 не требуется.

Завершила свое выступление И.Е. Чазова рекомендациями для пациентов с АГ и ССЗ в условиях пандемии COVID-19.

Пациенты с АГ:

- Не имеющие COVID-19, находящиеся на самоизоляции:
  - продолжать антигипертензивную терапию;
  - не нужно корректировать терапию или прекращать назначение ИАПФ/БРА из-за пандемии COVID-19;
  - продолжать контроль артериального давления в домашних условиях, если это возможно;

- нет необходимости в рутинном клиническом обследовании в клинике во время пандемии COVID-19;
- использовать видео- или телефонные консультации пациентов, если это необходимо (ESC Guidance, 2020).
- Госпитализированные с COVID-19:
  - продолжить антигипертензивную терапию, если нет проявлений гипотонии или острого повреждения почек;
  - нет необходимости в коррекции терапии или отмене ИАПФ/БРА из-за пандемии COVID-19;
  - следует контролировать возможное появление нарушения ритма сердца, более часто встречающееся у пациентов с АГ и ССЗ;
  - следует контролировать уровень калия в крови, так как гипокалиемия часто встречается у пациентов с COVID-19;
  - парентеральные антигипертензивные препараты редко бывают необходимы у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ESC Guidance, 2020).

У пациентов на искусственной вентиляции легких чаще развивается гипотония, в том числе неуправляемая, – эта та проблема, с которой сталкиваются врачи в реанимационных отделениях.

Пациенты с ССЗ:

- Избегать зараженных людей.
- При возможности соблюдать 2-метровую дистанцию.
- Мыть руки с мылом в теплой воде как минимум 20 с.
- Прикрывать нос и рот при кашле или чиханье салфеткой или тыльной стороной локтевого сгиба.
- Не тереть глаза, нос и рот.
- Часто протирать поверхности и руки дезинфицирующим раствором.
- Оставаться дома так часто, как возможно.
- Сохранять физическую активность и позитивно мыслить! (ESC Guidance, 2020.)

## Эра фиксированных комбинаций: выбор оптимальной терапии у пациентов с артериальной гипертензией

**Жернакова Юлия Валерьевна** – д-р мед. наук, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

В своем выступлении **Ю.В. Жернакова** представила алгоритм выбора терапии у пациента с артериальной гипертензией (АГ) на конкретном клиническом примере.

Женщина Ш. 56 лет обратилась с жалобами на головную боль, слабость, утомляемость, плохой сон, периодическое чувство нехватки воздуха при умеренной физической нагрузке, плохо контролируемое артериальное давление (АД). Из анамнеза известно, что с 40 лет страдает избыточной массой тела, последние годы отмечает повышение АД до 150/90 мм рт. ст. (максимально 170/100 мм рт. ст.). На фоне назначенных терапией эналаприла 10 мг и метопролола 30 мг возникали эпизоды гипотонии (снижение АД до 90/60 мм рт. ст.), в связи с чем прекратила их прием. Симптоматически принимала моксонидин 0,2–0,4 мг. Менопауза 4 года.

Объективный осмотр:

- Индекс массы тела 32,2 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии 108 см.
- Пастозность голеней.
- В легких дыхание везикулярное, хрипов нет.
- Сердце: акцент II на аорте, частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 уд/мин, ритм правильный.
- АД 155/90 мм рт. ст.
- Печень не увеличена, безболезненна.
- По остальным органам – при физикальном обследовании без патологии.

Какие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) можно диагностировать у пациентки Ш. на основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра? АГ.

Согласно клиническим рекомендациям, диагноз АГ устанавливается на основании данных офисного/клинического измерения АД.

Лабораторные исследования:

- холестерин 6,5 ммоль/л;
- липопротеины низкой плотности 4,3 ммоль/л;
- липопротеины высокой плотности 1,2 ммоль/л;
- триглицериды 3,5 ммоль/л;
- креатинин 72 мкмоль/л;
- скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) ≈94,2;
- мочевая кислота 310 мкм/л.

Представленные данные отражают изменение в липидном спектре: повышение уровня холестерина, липопротеинов вы-

сокой, низкой плотности, триглицеридов. Показатели креатинина, скорости клубочковой фильтрации и мочевой кислоты находятся в пределах нормальных значений.

Всем пациентам с избыточной массой тела, а тем более с ожирением, как в данном случае, обязательно проводится тест толерантности к глюкозе. У пациентки выявлено нарушение углеводного обмена, соответствующее нарушению толерантности к глюкозе (НТТ) – состояние предиабета:

- глюкоза венозной крови натощак 5,3 ммоль/л;
- тест толерантности к глюкозе (2 ч) 7,9 ммоль/л;
- гликированный гемоглобин 5,9%.

Какие еще состояния, заболевания имеют место у пациентки? Нарушение толерантности к углеводам и дислипидемия.

Говоря об особенностях АГ у данной категории пациентов, следует отметить, что на определенном этапе кардиометаболического континуума важную роль играют инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, которые запускают каскад реакций, приводящих к активации симпатoadrenalовой системы: инсулин стимулирует увеличение передачи возбуждающих импульсов на симпатические ядра спинного мозга, что приводит к увеличению активности симпатoadrenalовой системы, с одной стороны, а с другой – к повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая является патофизиологическим механизмом повышения АД у большей части пациентов.

Согласно последним клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ вся популяция пациентов с АГ, и в том числе пациенты с предиабетом и сахарным диабетом (СД), нуждается в комбинированной терапии, и эта комбинация унифицирована для большей части пациентов: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартан в сочетании с антагонистом кальция или диуретиком. Данная комбинация всегда была «золотым стандартом» для этой категории пациентов. С 2019 г. она была «узаконена» в Европейских рекомендациях, с 2020 г. – как подходящая для большей части пациентов с АГ. Говоря о рекомендациях по лечению АД у пациентов с предиабетом и СД, Ю.В. Жернакова отметила ряд внесенных изменений, которые также были регламентированы национальными рекомендациями, опубликованными в 2020 г. в №1 журнала «Системные гипертензии» (см. таблицу) [1].

**Рекомендации по лечению АГ у пациентов с предиабетом и СД**  
**Guidelines for the treatment of hypertension in patients with prediabetes and diabetes**

Рекомендации	Класс	Уровень
АГТ рекомендована всем пациентам с СД и АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.	I	A
Пациентам с СД рекомендован индивидуализированный подход к лечению АГ, целевой диапазон САД при этом составляет 130–139 мм рт. ст., при хорошей переносимости значения САД могут быть ниже 130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст.	I	A
Целевой диапазон для ДАД составляет 80–89 мм рт. ст., при хорошей переносимости ДАД может быть снижено $< 80$ мм рт. ст., но не $< 70$ мм рт. ст.	I	C
САД $< 130$ мм рт. ст. особенно может быть рекомендовано пациентам с высоким риском развития инсульта, так же как пациентам с инсультом в анамнезе	IIb	C
Изменение образа жизни должно быть рекомендовано всем пациентам с предиабетом и СД (снижение массы тела при ожирении, физическая активность, ограничение потребления алкоголя, натрия, увеличение потребления фруктов – 2–3 порции в день, овощей – 2–3 порции в день, потребление обезжиренных молочных продуктов)	I	A
Пациентам с СД и АГ рекомендован прием блокаторов РААС (ИАПФ или БРА), особенно при наличии микроальбуминурии, альбуминурии, протеинурии или гипертрофии ЛЖ	I	A
У пациентов с НТГ или нарушенной гликемией натощак прием блокаторов РААС (ИАПФ или БРА) должен иметь предпочтение перед $\beta$ -АБ и диуретиками для снижения риска развития СД	IIa	A
У пациентов с СД при лечении АГ необходимо учитывать эффект агонистов глюканоподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	IIa	A
Пациентам с СД на АГТ необходимо рекомендовать самоконтроль АД	IIa	C
Пациентам с СД на АГТ необходимо рекомендовать проведение СМАД для выявления нарушений суточного профиля АД	IIa	C

Ведение пациентов с предиабетом, СД и ССЗ. Рекомендации ESC и EASD, 2019  
 Примечание. АГТ – антигипертензивная терапия.

Докладчица обратила внимание участников симпозиума на пункт рекомендаций, касающийся цифр САД  $< 130$  мм рт. ст., особенно для пациентов с высоким риском развития инсульта, так же как пациентам с инсультом в анамнезе. Имеющая низкий уровень и класс доказательности, рекомендация требует тщательного рассмотрения, у ряда экспертов низкие цифры САД для пациентов с СД, перенесших инсульт, вызывают сомнения. Однозначно принимаются рекомендации по изменению образа жизни. Не вызывает сомнения и назначение пациентам с СД и АГ прием блокаторов РААС (ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина – БРА), особенно при наличии микроальбуминурии, альбуминурии, протеинурии или гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Особое внимание должно быть уделено применению блокаторов РААС (ИАПФ или БРА) у пациентов с НТГ или другими состояниями, которые могут быть отнесены к предиабету. При ведении этих больных необходимо учитывать назначение новых классов сахароснижающих препаратов (глюканоподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа), способных вызывать собственный антигипертензивный эффект. Необходимость проведения самоконтроля и суточного мониторирования АД (СМАД) для выявления нарушений суточного профиля АД у пациентов с СД при лечении АГ не подвергается сомнению.

К сожалению, пациенты с метаболическими нарушениями, пациенты в состоянии предиабета имеют сердечно-сосудистый риск, который довольно сложно определить каким-то одним биологическим маркером, поэтому было предложено понятие метаболического синдрома, объединяющее несколько факторов риска, кумулятивно приводящих к увеличению сердечно-сосудистого риска, как и в приведенном клиническом случае. Пациентка Ш., имеющая нарушения липидного, углеводного обмена и АГ одновременно, находится в зоне повышенного сердечно-сосудистого риска. К сожалению, большая часть пациентов с СД еще до формирования развернутой клинической картины переносят сердечно-сосудистые катастрофы, поэтому необходимость проведения обследований

для исключения ишемической болезни сердца (ИБС) не вызывает сомнения. В большинстве рекомендаций записана необходимость скринингового исследования на наличие ИБС даже при отсутствии наличия типичных проявлений стенокардии, особенно это касается пациентов с СД.

Инструментальные исследования:

- Электрокардиография: ритм синусовый, ЧСС 78 уд/мин, патологии не выявлено.
- Рентгенография грудной клетки: сердце нормальных размеров, легочной патологии нет.
- СМАД: днем (активный период) – максимальное АД 168/92 мм рт. ст., минимальное 125/66 мм рт. ст., среднее 145/92 мм рт. ст., ночью (пассивный период) – максимальное АД 137/95 мм рт. ст., минимальное 115/58 мм рт. ст., среднее 130/83 мм рт. ст., таким образом целевой уровень АД не достигнут.
- Эхокардиография: фракция выброса 60%. Размеры камер сердца в пределах нормальных значений. Зон гипокинезии нет. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1-му типу.
- Стресс-эхокардиография: достигнута субмаксимальная ЧСС, на фоне которой обнаружены признаки нарушения локальной сократимости в заднебазальном и боковом отделах ЛЖ.
- Коронароангиография: гемодинамически значимый стеноз до 80% в проксимальном отделе ОА.
- Сосуды: дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Извитость артерий. Атеросклеротические бляшки 30–40% в обеих общих сонных артериях.

Клинический диагноз пациентки:

- ИБС, безболевая ишемия. Атеросклероз коронарных артерий. Гемодинамически значимый стеноз огибающей артерии (коронароангиография от 03.06.2019).
- АГ 2-й степени, III стадии. Очень высокий дополнительный риск.
- Нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия.
- Ожирение 1-й степени.

Ведение таких пациентов, регламентированное в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской

ассоциации по изучению диабета (EASD) 2019 г. включает блокаторы РААС, статины, ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75–150 мг для снижения риска сердечно-сосудистых событий (I A), АСК в дозе 75–150 мг в качестве вторичной профилактики (I A). Пациентам с острым коронарным синдромом и СД в течение года после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования рекомендовано лечение блокаторами P2Y12 прасутрелом или тикагрелором. Назначение ингибиторов протонной помпы рекомендовано пациентам с СД, находящимся на двойной антиагрегантной терапии или на монотерапии пероральными антикоагулянтами и имеющим высокий риск желудочно-кишечных кровотечений (I A). Клопидогрел рекомендован в качестве альтернативной терапии при непереносимости АСК (I B). Продление двойной антиагрегантной терапии до 3 лет рекомендовано пациентам с СД, которые имеют ее хорошую переносимость и низкий риск желудочно-кишечных кровотечений (II A). Комбинация АСК с другими антиагрегантными препаратами на длительной основе для вторичной профилактики может быть рекомендована пациентам с низким риском желудочно-кишечных кровотечений (II A).

Терапия β-адреноблокаторами (β-АБ) может быть рекомендована пациентам с ИБС и СД (IIb B).

Пациентам с СД, принимающим метформин, рекомендуется контроль функции почек, перед проведением коронарографии метформин должен быть отменен при ухудшении функции почек (I C).

Оптимальная медикаментозная терапия у больных с ИБС и СД должна быть рассмотрена в качестве приоритетной, если нет неконтролируемых симптомов ишемии, больших зон ишемии, поражения ствол или проксимальной части передней нисходящей артерии (IIa B); рекомендации ESC и EASD 2019 г.

Говоря о β-АБ, следует отметить, что их назначение может вызывать вопросы при ведении больных с ИБС, предиабетом и диабетом, так же как и у пациентов без СД. Некоторые американские эксперты придерживаются мнения, что назначение β-АБ необходимо лишь в течение 3 лет после перенесенного ИМ. Тем не менее наша позиция остается неизменной – пациентам и после перенесенного ИМ, и со стабильной ИБС необходимо применение данного класса препаратов. Подтверждением могут служить данные исследования CORONOR, включавшего более 4 тыс. пациентов со стабильной ИБС и продемонстрировавшего существенное (57%) снижение риска смерти от ССЗ в группе принимающих β-АБ по сравнению с группой не принимающих β-АБ [2].

Назначение β-АБ при СД по-прежнему вызывает много вопросов, что объясняется существованием возможных рисков: от незначительных (прибавка массы тела на 1–1,8 кг за 4–5 лет наблюдения) до существенных (нарастание инсулинорезистентности, гипергликемии и угрожающий жизни в некоторых моментах эффект ухудшения распознавания гипогликемии и выхода из этого состояния). Результаты исследований показывают, что клиническая польза от приема β-АБ при диабете превышает их риски.

Существует большой выбор β-АБ, и те из них, что показаны пациентам с предиабетом и СД, не имеют неблагоприятных побочных явлений, о которых было сказано. Высокоэффективные β-АБ, в первую очередь бисопролол, β-АБ, имеющие дополнительные вазодилатирующие свойства, α- и β-АБ не маскируют симптомы гипогликемии (Muehlhauser и соавт., 1988, 1991; Varnett и соавт., 1980; Blome и соавт., 1981; Clausen-Sjobern и соавт., 1987; Lager и соавт., 1979; Viberti и соавт., 1980; Deacon и соавт., 1977). Применение β-АБ имеет некоторые преимущества и приносит больным предиабетом и СД больше пользы, чем пациентам без СД. В исследовании VIP (1986 г.) применение β-АБ приводило к снижению как риска повторного ИМ, так и риска ранней смерти почти в 3 раза – 13 и 37 соответственно. В ряде исследований снижение риска ранней смерти было более вы-

### Комплементарная защита помимо контроля АД. Complementary protection besides blood pressure control.



ражено в ходе назначения β-АБ у пациентов с СД (Петеборгское исследование, 2000; МАIAMI, 1985 и др.).

Одним из нововведений клинических рекомендаций по АГ 2019 г. стало внедрение стратегии «одной таблетки» – приоритет фиксированных комбинаций (ФК) двух, а при необходимости, трех лекарственных препаратов. Начало терапии с двух препаратов в виде ФК показано у большинства пациентов, в том числе и пациентке Ш., имеющей и АГ, и ИБС. Применение ФК повышает приверженность терапии [3, 4].

Профессор Ю.В. Жернакова назвала характеристики, которыми должна обладать оптимальная ФК:

- Препараты в ее составе должны действовать на разные, но дополняющие друг друга механизмы.
- Антигипертензивное действие комбинации должно превышать эффективность каждого из компонентов в отдельности, а частота развития побочных эффектов должна быть ниже (или по крайней мере не выше).
- Она должна быть эффективной при приеме 1 раз в сутки и обеспечивать защиту органов-мишеней [3, 5].

Говоря о ФК и молекулах, входящих в их состав, необходимо проводить анализ каждой из них в отдельности. Комбинация Конкор АМ представляет собой комбинацию лидеров двух классов: бисопролол и амлодипин (см. рисунок) [6–8], – предоставляющую комплементарную защиту сердца и контроль АД.

Антигипертензивная эффективность данной комбинации не вызывает сомнения. В наблюдательном открытом несравнительном исследовании с участием 801 пациента с АД 2-й степени целевых значений терапии препаратом Конкор АМ в течение 4 нед достигли 82,5% пациентов. Большая часть участников исследования отметили хорошую переносимость препарата и не отказались от ее применения и после окончания исследования [9].

Применение ФК в приведенном клиническом случае (больная Ш. получала Конкор АМ + сартан) позволило достичь довольно низких цифр как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД), что отразилось на самочувствии пациентки, которая осталась довольна результатами проведенной терапии. Больная Ш.:

- Проведена реваскуляризация огибающей артерии путем установки стента.
- Назначены умеренно гипокалорийное питание, дозированная физическая активность, БРА, Конкор АМ 5/5 мг, АСК 75 мг, статины.
- Достигнут хороший контроль ишемии и АД.



механизм развития самой артериальной гипертензии (АГ), а также всех ее осложнений.

Гиперсимпатикотония оказывает негативное влияние практически на все органы и системы человеческого организма и прежде всего на сосуды, сердце, почки, иммунную систему. Две нейрогуморальные системы взаимно активируют друг друга независимо от последовательности и к тому же усугубляют вызванные эффекты.

В новых российских и европейских рекомендациях в медикаментозной терапии АГ представлены 5 классов препаратов, составляющих основу антигипертензивной терапии и имеющих самый высокий уровень доказательности (I A): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, диуретики (тиазидные и тиазидоподобные) и  $\beta$ -АБ, которые были и остаются в схемах лечения АГ. Для минимизации побочных эффектов  $\beta$ -АБ следует отдавать предпочтение современным высокоселективным представителям этого класса. Важным условием приверженности терапии является однократность приема лекарственного средства, это требование относится ко всем антигипертензивным препаратам, фиксированным комбинациям и, в частности,  $\beta$ -АБ. Бисопролол, отвечающий всем этим требованиям, стал эталонным  $\beta$ -АБ.

Гиперсимпатикотония как терапевтическая мишень – это не только профилактика АГ и снижение сердечно-сосудистого риска, это еще и профилактика поражения органов-мишеней.

**Гипертрофия миокарда левого желудочка.** Риск инфаркта миокарда и инсульта у больного с данной патологией увеличивается в 2–3 раза, риск сердечной недостаточности – в 7–8 раз. Среди множества механизмов развития гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне симпатической гиперактивности одним из главных гигантских блоков является опосредованное непосредственным влиянием гиперсимпатикотонии на ядерный аппарат кардиомиоцитов: генетический шифт к фетальному фенотипу миокарда, активация РНК-полимеразы и орнитиндекарбоксилазы, связанные с митогенактивируемыми протеинкиназами и др. Существуют и другие механизмы, отличные от влияния на ядерный аппарат кардиомиоцитов, например сопутствующая, практически облигатная, активация РААС и потенцирование оксидативного стресса в миокарде. Принадлежащий к  $\beta$ -АБ Конкор благодаря липофильности по своей способности вызывать регресс гипертрофии миокарда является уникальным представителем своего класса, так как эта особенность более характерна для других классов антигипертензивных средств: сартанов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, дигидропиридиновых блокаторов. При формальном подходе он считается равным по эффективности эналаприлу.

**Сосуды.** Гиперсимпатикотония оказывает огромное влияние на сосуды. В частности, она вызывает пролиферацию и гипертрофию гладкомышечных клеток, повышает жесткость сосудистой стенки, приводя к утолщению медиа, кроме того, она влияет на обмен коллагена и эластина, что приводит к повышению жесткости артериальной стенки, дисфункции эндотелия. Гиперсимпатикотония способствует быстрым темпам развития атеросклероза, что также приводит к повышению жесткости сосудистой стенки.

Данные исследований по бисопрололу доказали его способность улучшать функцию эндотелия, благодаря чему препарат демонстрирует хорошее антигипертензивное действие у курильщиков, поскольку табакокурение – один из основных факторов повреждения эндотелия.

**Почки.** Серьезному негативному воздействию при гиперсимпатикотонии подвергаются почки: избыточная активация симпатических почечных нервных волокон приводит к спазму сосудистого аппарата, снижению скорости клубочковой фильтрации, задержке воды и натрия через интенсификацию их реабсорбции в канальцах, склерозу почечных клубочков, микроальбуминурии, гибели подоцитов, запуску синтеза ренина, ангиотензина II, альдостерона, норадреналина и тем са-

#### Типы и локализация адренорецепторов.

Types and localization of adrenergic receptors.

##### $\alpha$

$\alpha_1$  – вазоконстрикция, сокращение гладкой мускулатуры  
 $\alpha_2$  – вазоконстрикция, агрегация тромбоцитов (небольшой вклад)

##### $\beta$

$\beta_1$  – сердце, повышение силы сокращений, возрастание ЧСС, скорости проведения импульса  
 $\beta_2$  – вазодилатация, бронходилатация, поджелудочная железа,  $\beta$ -клетки – повышение секреции инсулина; печень – стимуляция гликогенолиза и глюконеогенеза  
 $\beta_3$ -NO

мым активации РААС. Все эти механизмы приводят к усилению АГ и дальнейшему повреждению почек.

В ренопротекции нет равных блокаторам РААС, однако при наличии у больного поражения почек необходимо назначение комбинированной терапии. Ольга Дмитриевна привела результаты рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования долгосрочной эффективности и безопасности терапии бисопрололом и лозартаном у пациентов с недавно диагностированной АГ [1]. В исследовании оценивались параметры функционального состояния почек и сердца, а также тестировалась гипотеза о сопоставимой лозартану нефропротекции бисопрололом у лиц без признаков поражения почек. Участвовали 72 пациента (средний возраст  $52 \pm 12$  лет, 40 мужчин) с эссенциальной АГ (исходное среднее артериальное давление – АД приблизительно 155/93 мм рт. ст.), группу бисопролола 5 мг/сут составили 36 человек, группу лозартана 50 мг/сут – 36 человек, период наблюдения – 12 мес. По результатам исследования показано, что и бисопролол, и лозартан одинаково хорошо снижали как систолическое, так и диастолическое АД, также препараты оказали абсолютно одинаковое влияние на почечные параметры, т.е. бисопролол продемонстрировал сопоставимое с лозартаном нефропротекторное действие у пациентов с АГ.

Отдельный патофизиологический механизм повышения давления – стресс-индуцированная АГ, характеризующаяся повышением АД под воздействием психоземональных факторов на фоне нормального или стабильно повышенного его уровня.

Клиническим проявлением такой формы гипертензии являются гипертензия на рабочем месте и гипертензия «белого халата». АГ на рабочем месте развивается при воздействии рабочей нагрузки. При этом уровень АГ, зарегистрированный в рабочее время, превышает его уровень в часы отдыха или имеется разница между среднесуточными показателями в рабочий и выходной день. Важно понимать, что в стресс-индуцированной гипертензии центральным звеном является гиперсимпатикотония, поэтому при лечении возникает необходимость применения  $\beta$ -АБ. Учитывая сложный патогенез стресса, в ряде случаев возникает потребность применения двойной или даже тройной схемы антигипертензивной терапии. О.Д. Остроумова привела данные собственного исследования по эффективности терапии АГ на рабочем месте  $\beta$ -АБ (бисопролол Конкор) и блокаторов рецепторов ангиотензина (эпросартан). Число пациентов, достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) через 2 нед (монотерапия), в группе бисопролола составило 14%, в группе эпросартана никто из больных не достиг целевого уровня АД. Через 4 нед лечения (двухкомпонентные схемы) в системе бисопролола 93% больных имели целевой уровень АД, тогда как в группе эпросартана – лишь 52,4%. Через 6 нед и в конце исследования целевой уровень АД при рутинном измерении отмечен у всех пациентов.

Ярко выражена гиперсимпатикотония у курильщиков: никотин приводит к стимуляции ганглиев симпатической системы, происходят высвобождение норэпинефрина, вазоконстрикция, повышение периферического сосудистого сопротивления, возрастание частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД [2]. Курение является дополнительным фактором риска всех сердечно-сосудистых осложнений, оказывая сложное негативное влияние, в том числе и через гиперсимпатикотонию: повышение ЧСС (корреляция с коронарным риском и риском внезапной смерти), тромбообразование, ускоренные темпы атеросклероза. Исследования показывают, что при терапии бисопрололом достигается лучший уровень контроля повышенного АД, чем при терапии атенололом, особенно у курильщиков [3, 4].

Еще один контингент с повышенной симпатикотонией и сердечно-сосудистым риском – это пациенты с ожирением и метаболическим синдромом. Это взаимосуществующие процессы: с одной стороны, ожирение активирует симпатику, а с другой – гиперсимпатикотония способствует инсулинорезистентности, увеличению массы тела и углублению нарушения углеводного обмена. Возникающий порочный круг возможно разорвать, только выбрав гиперсимпатикотонию це-

лю терапии, т.е. с помощью симпатолитиков, таких как Конкор. Самая выраженная активность симпатических нервов возникает при абдоминальном ожирении, что связано с адипоцитами центральной локализации, которые повышают выработку сосудисто-токсических адипокининов, увеличивают воспалительный ответ эндотелия, лептина, инсулинорезистентность. Разорвать эти круги невозможно без одновременной блокады обеих нейрогуморальных систем. Не следует противопоставлять блокаторы РААС и блокаторы симпатической нервной системы. Бисопролол как по данным клинического измерения, так и по данным суточного мониторирования более эффективно снижает АД по сравнению с лозартаном, в том числе у мужчин среднего возраста. Препарат оказывает нейтральное влияние на уровни липидов и глюкозы, потому что он обладает очень высокой селективностью в отношении  $\beta_1$ -адренорецепторов.

Таким образом,  $\beta$ -АБ были, есть и будут обязательными серьезными помощниками в лечении сердечно-сосудистой патологии, в том числе у пациентов с АГ. И правильный выбор схемы гипотензивной терапии, правильный выбор  $\beta$ -АБ способствует снижению сердечно-сосудистого риска.

## Литература/References

1. Parinello G, Paterna S, Torres D et al. One year Renal and Cardiac Effects of Bisoprolol versus Losartan in Recently Diagnosed Hypertensive Patients. *Clin Drug Investigation* 2009; 29: 591–600.
2. Klein LW, Richard AD, Holt J et al Effects of chronic tobacco smoking on the coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1 (2 Pt 2); 421–6.
3. Cruickshank JM. The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine. Shelton: CT Peoples Medical Publishing House-USA, 2011; Fig 3-32a.
4. Buhler FR, Berglund G, Anderson OK et al. Double-blind comparison of cardioselective B-blockers bisoprolol and atenolol in in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 11): 5 122–7.

Симпозиум при поддержке компании «Мерк».  
Symposium sponsored by “Merck”.