

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Михаил Евгеньевич Стаценко¹, Денис Сергеевич Гузенко² ✉

^{1,2} Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней,
Волгоград, Россия

¹ Mestatsenko@rambler.ru, SPIN-код: 3646-5743, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>.

² ✉ Denis-guzenko@mail.ru, SPIN-код: 9511-5780.

Аннотация. Гипертоническая болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Она же усугубляет развитие и течение других патологий, в свою очередь, влияющих на артериальную гипертензию. Одним из таких является облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК). Вследствие развития вышеуказанной коморбидности увеличивается доля резистентной артериальной гипертензии, риск поражения органов мишеней. Все это говорит о необходимости дальнейшего изучения особенностей течения заболевания у данной категории больных и выявления алгоритмов наиболее эффективной терапии. Для подготовки обзора литературы использовались базы PubMed, eLibrary, Cyberleninka, ScienceDirect, Mendeley.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, поражение органов-мишеней, ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, блокаторы кальциевых каналов

Для цитирования: Стаценко М. Е., Гузенко Д. С. Современные подходы к гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертензией и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // Лекарственный вестник. 2022. Т. 23, № 1. С. 12–17.

Целью данной работы является обзор литературных данных о преимуществах тех или иных антигипертензивных препаратов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Для поиска оригинальных статей были использованы базы PubMed, eLibrary, Cyberleninka, ScienceDirect, Mendeley, проанализовано более 80 работ касающихся темы обзора. Включена информация из 35 источников.

Более 9 млн смертей в год по всему миру связаны с развитием и прогрессированием АГ [35]. Одним из основных органов-мишеней при гипертонической болезни (ГБ) являются как крупные, так и мелкие артерии, в частности артерии нижних конечностей. Поражение сосудистого русла, в свою очередь, может обуславливать полиорганное влияние повышенного арте-

риального давления в виде поражения органов мишеней и повышения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [31].

По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в Российской Федерации среди населения в возрасте от 25 до 65 лет составляет до 50,2 %, и, как следствие, довольно высоким является уровень осложнений, вызываемых ей [3]. Так, наличие артериальной гипертензии увеличивает вероятность развития облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей в 2,5 раза у мужчин и в 3,9 раза у женщин [30]. В свою очередь, у молодых пациентов с ОААНК в 24–57 % выявляется АГ [7], что может говорить о влиянии одной патологии на дальнейшее развитие и прогрессирование другой.

В странах западной Европы ОААНК встречается более чем у 18 % населения в возрасте

от 60 до 90 лет [16], в США от 15 до 20 % в возрасте старше 70 лет [1], а в Российской Федерации каждый десятый пациент пожилого возраста имеет атеросклероз сосудов нижних конечностей [8] и во всех случаях у значимой части пациентов эта патология протекает бессимптомно. Несмотря на это, даже бессимптомное течение требует своевременной диагностики и начала лечения, т. к. сопровождается 20 % частотой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в течение 10 лет, преимущественно среди мужчин [1, 16].

Частота артериальной гипертензии не была оценена в крупных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с острыми тромбозами, однако исходя из данных, полученных в небольших клинических наблюдениях, можно сделать вывод о вкладе АГ в развитие острой критической ишемии конечностей, так как в большинстве случаев у пациентов с показаниями к проведению экстренной реваскуляризации артерий нижних конечностей была выявлена гипертоническая болезнь, а более половины случаев гипертензии имели резистентный характер [1].

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей является независимым предиктором повышенной смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений в течение 3 лет [14]. У данных пациентов имеется высокий риск инфаркта, инсульта, сердечной недостаточности, что и является причиной смерти пациентов с симптомным и бессимптомным течением ОААНК более чем в 75 % случаев [4, 6, 29].

Преувеличить роль жесткого контроля АД в снижении числа вышеуказанных осложнений невозможно, даже, несмотря на отсутствие данных по зависимости количества атеросклеротических событий артерий нижних конечностей от уровня артериального давления [23]. По этой причине им рекомендовано медикаментозное снижение артериального давления ниже 140/90 мм рт. ст.

Кроме того, данная категория больных погибает от критической ишемии нижних конечностей и проводимых вследствие ее радикальных операций. По данным некоторых авторов, смертность после ампутации в течение 1, 3 и 5 лет составляет 11–41, 20–50 и 39–68 % соот-

ветственно, но только при ампутации одной конечности, в то время как необходимость радикального оперативного лечения на двух конечностях приводит к сокращению жизни в среднем до 1 года в послеоперационном периоде. Все вышесказанное говорит о необходимости недопущения критической ишемии нижних конечностей, которая достаточно часто связана с сопутствующей неконтролируемой артериальной гипертензией [9].

Все это позволяет нам сделать вывод о тесной связи данных заболеваний и значительном влиянии их сочетания на исходы у пациентов. Следовательно, необходимо тщательное изучение клинического течения для формирования правильной тактики лечения, влияющей на выживаемость пациентов с гипертонической болезнью и облитерирующим атеросклерозом.

Исходя из данных некоторых авторов, резистентное течение АГ у пациентов с ОААНК часто связано с сопутствующим стенозом почечной артерии и атеросклерозом абдоминального отдела аорты [23, 25]. По некоторым данным, ГБ встречается достоверно более чем на 10 % чаще в группе пациентов ОААНК в сочетании с ХБП по сравнению с пациентами без нее [17]. И хотя у пациентов с ГБ и сопутствующим ОААНК на 27 % более высокие значения креатинина и низкая расчетная СКФ [11], характер почечных поражений и причины резистентности к проводимой терапии у большинства больных с диагностированным синдромом хронической АГ остаются до настоящего времени невыясненными.

Применение экстренного хирургического вмешательства у пациентов с ишемией нижней конечности, а именно, проведение реваскуляризации у пациентов с ОААНК и ХБП остается недостаточно изученным в сравнении с адекватной медикаментозной терапией и отложенным оперативным лечением [24].

У больных с АГ и атеросклерозом в сочетании со сниженной СКФ <70 мл/мин/1,73 м² на 20 % повышался сердечно-сосудистый риск. При этом частота зависела от степени снижения СКФ [17].

Для этой категории пациентов необходимо обеспечить снижение значений САД и ДАД $<140/90$ мм рт. ст. для улучшения прогноза [2, 5].

В то же время, исходя из анализа исследования ALLHAT, можно сказать о нецелесообразности снижения систолического АД ниже 120 мм рт. ст., а диастолического ниже – 70 мм рт. ст., так как дальнейшее снижение ассоциировалось с повышенным риском критической ишемии артерий нижних конечностей у больных [20]. Данные об увеличении дистанции безболевого ходьбы на фоне антигипертензивной терапии достаточно сомнительны. Тем не менее можно с уверенностью говорить о снижении сосудистого риска на фоне терапии ингибиторами АПФ [2, 5], и в тоже время нет никаких данных о преимуществах того или иного класса препаратов у пациентов с ОААНК и ГБ [19], хотя о применении комбинации с β -адреноблокаторами (ББ) существуют противоречивые сведения [4, 6]. По другим данным, ББ не ухудшают клиническое течение синдрома перемежающейся хромоты, поэтому могут назначаться пациентам при наличии дополнительных показаний к применению [2, 5].

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Влияние этой группы препаратов на течение сочетания данных патологий было изучено в трех крупных исследованиях: HOPE, в котором приняло участие 9 297 пациентов очень высокого риска, 4 051 из них имели периферический атеросклероз; A. Оверлэка с 490 пациентами и PROFESS, определявшее эффективность применения телмисартана у 20 392 больных (3 951 с атеросклерозом). По результатам HOPE, у пациентов с ГБ и ОААНК, принимавших рамиприл, на 22 % снижался риск сердечно-сосудистых осложнений, а по данным Оверлэка, при использовании периндоприла наблюдалось незначительное увеличение дистанции безболевого ходьбы, однако снижение дистанции максимально пройденного расстояния. Телмисартан не только показал схожие с рамиприлом эффекты в группе больных очень высокого риска [32], но, по другим данным, способен улучшать функцию эндотелия, увеличивать максимальное пройденное расстояние и увеличивать ЛПИ [34]. При попытке прямого сравнения иАПФ, а именно квинаприла, с кандесартаном были получены данные о способности сартана увеличивать дистанцию безболевого ходьбы более

значимо по сравнению с квинаприлом у пациентов, которым проводилось стентирование артерии нижних конечностей [26]. Также были получены сведения о влиянии кандесартана, телмисартана и рамиприла на толщину интимамедиа [10]. Однако это не получило своего подтверждения в другом исследовании [18]. Все это подтверждает о благоприятном влиянии иАПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов на пациентов с ГБ и ОААНК, но требует изучения и разъяснения в более крупном исследовании по отношению к влиянию на перемежающуюся хромоту. Остается необходимость в проведении дальнейших исследований для определения оптимального блокатора РААС в качестве препарата выбора при данном сочетании патологий [21, 28, 32].

Антагонисты кальция

На сегодняшний день наиболее изученными препаратами в этой группе являются верапамил и амлодипин. Верапамил способствует увеличению лодыжечно-плечевого индекса через полгода после проведенной ангиопластики, а также снижению степени стеноза в артериях нижних конечностей по сравнению с плацебо [27]. Кроме того, при использовании в сочетании с трандолаприлом не уступал комбинации атенолол/гипотиазид в предотвращении сердечно-сосудистых событий [12].

Что касается амлодипина, имеются некоторые данные о способности влияния на периферический атеросклероз, за счет снижения толщины интимамедиа. Он не имел никаких прогностических преимуществ по сравнению с другими группами препаратов. Однако даже это требует подтверждения в других крупных рандомизированных исследованиях [13]. Исследование VALUE не показало разницы в предотвращении сердечно-сосудистых событий между амлодипином и валсартаном [33].

Диуретики

Как уже было сказано выше, при использовании диуретиков в лечении пациентов с ГБ и ОААНК, а именно комбинации атенолола с гипотиазидом, наблюдалось сокращение риска сердечно-сосудистых событий сравнимое с комбинацией верапамил/трандолаприл, что говорит о возможности применения данной группы препаратов у этих пациентов [12]. Кроме того,

согласно данным ALLHAT [22], хлорталидон не уступает амлодипину и лизиноприлу в предотвращении событий, ассоциированных с периферическим атеросклерозом (госпитализации, реваскуляризации). Другие сердечно-сосудистые осложнения возникали также сопоставимо часто в этих группах препаратов.

β-адреноблокаторы

Как и диуретики, группа β-адреноблокаторов изучалась в исследовании начала 2000-х гг. [12] и показала себя с хорошей стороны. Также имеются данные о способности атенолола снижать толщину интима-медиа у пациентов с АГ и ОААНК [10]. Кроме того, при сравнении небиволола с гипотиазидом не было выявлено значимой разницы в предотвращении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, увеличении дистанции перемежающейся хромоты, изменении лодыжечно-плечевого ин-

декса и в смертности от любых причин [14]. Как небиволол, так и метопролол показали возможность увеличения дистанции безболевого ходьбы и ЛПИ у пациентов с ГБ и периферическим атеросклерозом [15].

Выводы

На сегодняшний день, влияние артериальной гипертензии и облитерирующего атеросклероза на клиническое течение друг друга недостаточно изучено, а сердечно-сосудистая смертность у этих больных на высоком уровне. Преимущества различных групп антигипертензивных лекарственных средств у пациентов с АГ и ОААНК до конца не определены. Это свидетельствует о необходимости более тщательного изучения особенностей клинического течения гипертензии у этой когорты больных и выделения предпочтительных классов и конкретных препаратов для лечения пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Факторы и механизмы в развитии артериальной гипертензии у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей / Е. М. Евсиков, В. И. Вечорко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. № 18(1). С. 150–155.
2. ЕОК/ЕОАГ 2018. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH). 2018 г.
3. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики / А. М. Ерина, О. П. Ротарь, В. Н. Солнцев [и др.] // Кардиология. 2019. № 59(6). С. 5–11.
4. Заболевания артерий нижних конечностей. Клинические рекомендации ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, утверждённые Минздравом РФ. 2016. 93 с.
5. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» / Год утверждения: 2020; Разработчик клинической рекомендации: Российское кардиологическое общество.
6. Клинические рекомендации «Заболевания артерий нижних конечностей» / Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года); Профессиональные ассоциации: Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России; Ассоциация флебологов России; Всероссийское научное общество кардиологов; Российское научное общество рентгенэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов; Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов.
7. Новохатько О. И., Чернявская В. В. Артериальная гипертензия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей молодого возраста // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2005. № 3(41). С. 39.
8. Савельев В. С., Кошкин В. М., Каралкин А. В. Патогенез и консервативное лечение тяжёлых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей: руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 216 с.
9. Харузина О. В. Оценка эффективности хирургического лечения синдрома диабетической стопы и атеросклероза сосудов нижних конечностей в зависимости от факторов кардиоваскулярного риска: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2016.
10. Candesartan and atenolol-based treatments induce different patterns of carotid artery and left ventricular remodeling in hypertension / B. Ariff, A. Zambanini, S. Vamadeva [et al.] // Stroke. 2006. No. 37. P. 2381–2384.
11. Bang-Gee H., Chung-Jen L. High serum resistin levels are associated with peripheral artery disease in the hypertensive patients // BMC Cardiovascular Disorders. 2017. No. 17. P. 80. doi: 10.1186/s12872-017-0517-2

12. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: Findings from the International Verapamil-SR / Trandolapril Study / A. A. Bavry, D. Anderson, Y. Gong [et al.] // *Hypertension*. 2010. No. 55(1). P. 48–53.
13. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events / P. Bertram, R. P. Byington [et al.] // *Circulation*. 2000. No. 102. P. 1503–1510.
14. Chapter III: Management of Cardiovascular Risk Factors and Medical Therapy / N. Diehm, J. Schmidli, C. Setacci [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011. No. 42(S2). P. 33–42.
15. b-Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the Nebivolol or Metoprolol in Arterial Occlusive Disease Trial / C. Espinola-Klein, G. Weisser, A. Jagodzinski [et al.] // *Hypertension*. 2011. No. 58. P. 148–154.
16. Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases // *Eur Heart J*. 2011. No. 32. P. 2851–2906. doi:10.1093/eurheartj/ehr211.
17. Chronic kidney disease and risk for cardiovascular and limb outcomes in patients with symptomatic peripheral artery disease: The EUCLID trial / C. W. Hopley, S. Kavanagh [et al.] // *Vascular Medicine*. 2019. Vol. 24(5). P. 422–430. doi:10.1177/1358863X19864172.
18. Benefits of candesartan on arterial and renal damage of non-diabetic hypertensive patients treated with calcium channel blockers / A. Ichihara, Y. Kaneshiro, T. Takemitsu, [et al.] // *Am J Nephrol*. 2006. No. 26. P. 462–468.
19. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease / D. A. Lane, G. Y. H. Lip // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. Is. 12. Art. No.: CD003075. doi: 10.1002/14651858.CD003075.pub3.
20. Association of blood pressure measurements with peripheral artery disease events. Reanalysis of the allhat data / Nathan K. Itoga [et al.] // *Circulation*. 2018. No. 138. P. 1805–1814. doi: 10.1161/Circulationaha.118.033348.
21. ACE-inhibition with perindopril in essential hypertensive patients with concomitant diseases. The Perindopril Therapeutic Safety Collaborative Research Group / A. Overlack, M. Adamczak, W. Bachmann [et al.] // *American Journal of Medicine*. 1994. No. 97(2). P. 126–134.
22. Characteristics and Long-Term Follow-Up of Participants with Peripheral Arterial Disease During ALLHAT / L. B. Piller, L. M. Simpson [et al.] // *J Gen Intern Med*. 2014. No. 29(11). P. 1475–1483. doi: 10.1007/s11606-014-2947-1
23. Pranav S. Garimella, Alan T. Hirsch. Peripheral Artery Disease and Chronic Kidney Disease: Clinical Synergy to Improve Outcomes // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014. No. 21(6). P. 460–471. doi:10.1053/j.ackd.2014.07.005.
24. Peripheral artery disease and CKD: a focus on peripheral artery disease as a critical component of CKD care / P. S. Garimella, P. D. Hart [et al.] // *Am J Kidney Dis*. 2012. No. 60(4). P. 641–654.
25. Peripheral arterial disease and isolated systolic hypertension: The ATTEST Study / M. E. Safar, P. Priollet [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. 2009. No. 23. P. 182–187. doi:10.1038/jhh.2008.121.
26. Comparison of selective AT1-receptor blockade versus ACE inhibition for restenosis prophylaxis in patients with peripheral occlusive arterial disease after stent angioplasty: a randomized, controlled, proof-of-concept study / C Schindler, A. Mueller, P. Bramlage [et al.] // *Angiology*. 2007. No. 58. P. 710–716.
27. Effect of high dose verapamil on restenosis after peripheral angioplasty / J. Schweizer, W. Kirch, R. Koch [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. 1998. No. 31(6). P. 1299–1305.
28. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) // *Journal of the ReninAngiotensinAldosterone System*. March 2000. Vol. 1.
29. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis / Steg Ph. Gabriel, Bhatt Deepak L. [et al.] // *JAMA*. 2007. Vol. 297, no. 11. P. 1197–1206.
30. The TASC Steering Committee. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *J Endovasc Ther*. 2015. No. 22. P. 657–671. doi:10.1177/1526602815592206.
31. Tomasz J. Guzik, Rhian M. Touyz. Oxidative Stress, Inflammation, and Vascular Aging in Hypertension // *Hypertension*. 2017. No. 70. P. 660–667. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.07802.
32. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events / Salim Yusuf [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. 2008. No. 359. P. 1225–1237.
33. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial / A. Zanchetti, S. Julius, S. Kjeldsen [et al.] // *J Hypertens*. 2006. No. 24. P. 2163–2168.

34. Telmisartan improves absolute walking distance and endothelial function in patients with peripheral artery disease / A. R. Zankl, B. Ivandic [et al.] // Clin Res Cardiol. 2010. No. 99. P. 787–794. doi 10.1007/s00392-010-0184-0.
35. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants / B. Zhou, J. Bentham, Di Cesare M. [et al.] // The Lancet. 2017. No. 389(10064). P. 37– 55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.

Контактная информация:

Стаценко М. Е. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Гузенко Д. С. – аспирант кафедры внутренних болезней Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 10.02.2022; одобрена после рецензирования 14.02.2022;
принята к публикации 18.02.2022