

УДК: 616.12-008.331.1:616.127-005.8:616-08:615.22

А.Н. БЕЛОВОЛ, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор; И.И. КНЯЗЬКОВА, д. мед. н., профессор
/Харьковский национальный медицинский университет/

Лечение артериальной гипертензии у пациентов с ишемической болезнью сердца

Резюме

В статье рассматриваются актуальные вопросы терапии артериальной гипертензии (АГ) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Артериальная гипертензия является одним из основных модифицируемых факторов риска развития инсульта, сердечной недостаточности, ИБС. Артериальная гипертензия и ИБС часто являются коморбидными состояниями, имеющими общие патогенетические механизмы. Огромное социальное значение этих заболеваний и их осложнений является основой для поиска путей повышения эффективности лечения больных с данной сочетанной патологией.

На основании данных клинической фармакологии и результатов многочисленных клинических исследований показана целесообразность применения дигидропиридиновых антагонистов кальция в качестве эффективной терапии АГ в сочетании с ИБС. На примере применения блокаторов кальциевых каналов, в частности амлодипина, показана эффективность данной группы препаратов для лечения пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Амлодипин обладает выраженным антигипертензивным и антиангинальным действием, проявляет антиатеросклеротические свойства, обладает протективными свойствами в отношении миокарда, кроме того, амлодипин имеет благоприятный профиль безопасности, что обуславливает его активное использование в клинической практике, в частности, для лечения АГ в сочетании с ИБС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, терапия, амлодипин

Артериальная гипертензия (АГ) остается основным модифицируемым фактором риска развития инсульта, сердечной недостаточности и, что очень важно, ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. В целом, распространенность АГ находится в диапазоне 30–45% общей популяции, с резким возрастанием по мере старения [2]. Наибольшая распространенность АГ отмечается в африканском регионе, где этот показатель составляет 46% взрослых в возрасте 25 лет и старше, в то время как самая низкая распространенность – на американском континенте с показателем 35% [3]. Продемонстрировано, что в странах с высокими доходами отмечается более низкая по сравнению с другими странами распространенность АГ – 35%, тогда как в остальном мире она достигает 40% [4, 5]. В Украине стандартизированный по возрасту показатель распространенности АГ в городской популяции составляет 29,6% и не имеет отличий среди мужчин и женщин. В сельской популяции распространенность АГ выше – 36,3%, в том числе среди мужчин – 37,9%, среди женщин – 35,1% [6].

В течение многих лет ИБС является основной причиной смертности во многих экономически развитых странах. Стенокардия – одна из форм ИБС – обусловлена преходящей ишемией миокарда, в основе которой имеется несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по коронарным артериям [7, 8]. Практически у половины пациентов с ИБС стенокардия является начальным проявлением заболевания. [9]. В большинстве

европейских стран заболеваемость стенокардией составляет 20–40 тыс. человек на 1 млн населения [10]. Распространенность стабильной стенокардии напряжения примерно одинакова в странах Европы и США и варьирует от 3 до 4%. По данным официальной статистики в Украине в 2010 году зарегистрировано 8 843 165 больных с ИБС, а смертность от этого заболевания составила 687,3 на 100 тыс. населения [11]. Смертность при стабильной стенокардии напряжения составляет в среднем 2–3% в год, еще у 2–3% пациентов развивается нефатальный инфаркт миокарда.

Артериальная гипертензия и ИБС часто являются коморбидными состояниями. Еще в работах А.Л. Мясникова в 1960-х годах было доказано, что АГ и ИБС имеют общие патогенетические механизмы развития [12]. Исследование влияния потенциально модифицируемых факторов риска инфаркта миокарда в 52 странах (INTERHEART) показало, что в общей популяции примерно 50% риска инфаркта миокарда обусловлено дислипидемией, а около 25% – АГ [13]. Анализ 9 проспективных исследований [14] показал относительный рост ИБС в зависимости от увеличения диастолического артериального давления (АД). По данным регистра REACH [15] повышенное АД у больных ИБС встречается даже чаще, чем нарушение липидного обмена. В исследованиях ПРЕМЬЕР [16] установлено, что встречаемость сочетания АГ и ИБС среди амбулаторных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) достигает 67%. На долю АГ приходится, по мень-

шей мере, 45% смертных случаев, вызванных ССЗ, и 51% случаев смерти, вызванных инсультом [17]. Продемонстрировано, что у лиц в возрасте от 40 до 90 лет риск фатальных сердечно-сосудистых событий удваивается на каждые 20 мм рт.ст. при увеличении систолического АД свыше 115 мм рт.ст. и на каждые 10 мм рт.ст. при увеличении диастолического АД свыше 75 мм рт.ст. [18].

Необходимость снижения повышенного АД опирается на огромную доказательную базу и на сегодняшний день не вызывает сомнений. В многоцентровом исследовании Syst-Eur [19] продемонстрировано отчетливое снижение частоты возникновения фатального и нефатального острого инфаркта миокарда на фоне снижения АД. Мета-анализ [18] 61 проспективного и обсервационного исследования (1 млн пациентов, 12,7 млн пациенто-лет) показал, что снижение систолического АД всего на 2 мм рт.ст. обеспечивает снижение риска смерти от ИБС на 7%, а смерти от мозгового инсульта – на 10%; снижение же АД на 20/10 мм рт.ст. обеспечивает уменьшение сердечно-сосудистой смертности в 2 раза. Однако, несмотря на преимущества контроля АД для снижения риска инсульта и ИБС и других серьезных сердечно-сосудистых событий [20, 21], АД по-прежнему плохо контролируется в сообществе [22]. Это может быть одной из причин того, что ИБС остается ведущей причиной смертности и инвалидизации населения в развитых странах [23] и по прогнозам к 2020 году будет вносить основной вклад в показатели смертности населения в развивающихся странах [24].

Целью лечения пациентов с АГ и ИБС является снижение АД, уменьшение ишемии и предупреждение сердечно-сосудистых событий. В представленной статье обсуждаются патофизиологические механизмы взаимосвязи между АГ и ИБС, а также вопросы медикаментозной терапии АГ у пациентов с ИБС.

Патогенетические механизмы, объединяющие АГ и ИБС

Патофизиологическая взаимосвязь между АГ и ИБС может быть описана в рамках двух основных путей, представленных на рисунке 1.



Рис. 1. Патофизиологические механизмы, объединяющие артериальную гипертензию (АГ) и ишемическую болезнь сердца (ИБС) [25]

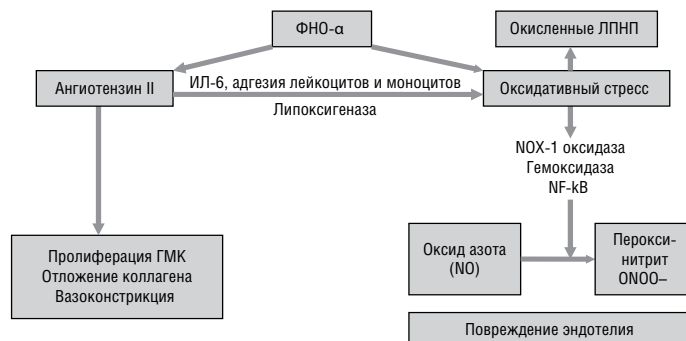
Атерогенез

Физическое воздействие повышенного АД может приводить к повреждению эндотелия (рис. 2), что сопровождается нарушением синтеза и высвобождения мощной вазодилатирующей субстанции оксида азота, а также способствует накоплению активных форм кислорода и других воспалительных факторов, опосредующих развитие атеросклероза, тромбоза и окклюзии сосудов. Причем воспалительный ответ является характерной особенностью патогенеза как АГ, так и атеросклероза [26].

Ниже представлены вазопротективные свойства оксида азота [27].

Оксид азота ингибирует:

- контрактильность гладкомышечных клеток;
- клеточный рост;
- пролиферацию гладкомышечных клеток;
- агрегацию тромбоцитов;
- окисление липопротеидов низкой плотности;
- образование эндотелина;
- моноциты и адгезию тромбоцитов;
- активацию тромбогенных факторов;
- экспрессию молекул адгезии на моноцитах и нейтрофилах.



Примечание: ГМК – гладкомышечные клетки, ИЛ-6 – интерлейкин 6, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, NF-κB – ингибитор ядерного фактора карра-В, NOX – НАДФ • Н-оксидаза

Рис. 2. Артериальная гипертензия и повреждение эндотелия

Повышение активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (плазменной и особенно тканевой) и симпатической нервной системы можно выявить уже на ранних стадиях как АГ, так и атеросклеротического процесса. Ангиотензин II обуславливает ряд процессов, каждый из которых является составным компонентом эндотелиальной дисфункции и ее следствием. К этим процессам можно отнести [28]:

- рост (пролиферацию и гипертрофию) гладкомышечных клеток сосудистой стенки;
- миграцию гладкомышечных клеток в очаг атеросклеротического поражения;
- образование супероксидного радикала;
- активацию молекул адгезии и медиаторов воспаления;
- активацию моноцитов/макрофагов;
- влияние ангиотензина II на тромбоциты;
- стимуляцию выработки ингибитора активатора плазминогена (ИАП).

В целом, ангиотензин II повышает АД и способствует прогрессированию атеросклероза посредством вазоконстрикции и сосудистого ремоделирования. Продемонстрировано, что некоторые антигипертензивные препараты, такие как ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, оказывают положительное влияние на атеросклероз и ИБС в дополнение к антигипертензивному эффекту [29].

Увеличение посленагрузки и гипертрофия левого желудочка

При АГ увеличивается гемодинамическая нагрузка на сердце, повышается ударная работа, частота сердечных сокращений и минутный объем, что обуславливает увеличение потребности миокарда в кислороде (см. рис. 1). АГ может вызывать ишемию миокарда при отсутствии ИБС. Так, у больных с АГ развивается гипертрофия левого желудочка, что способствует росту потребности миокарда в кислороде / снижению доставки кислорода из-за укорочения диастолы. Гипертрофия левого желудочка при АГ характеризуется увеличением массы миокарда за счет гипертрофии кардиомиоцитов и увеличения содержания коллагена в миокарде. Отмечено, что гипертрофия левого желудочка ассоциируется с генетическими факторами. Однако длительная неконтролируемая АГ может быть основной причиной гипертрофии левого желудочка [30]. Гипертрофия левого желудочка обнаруживается у 30–60% больных АГ в зависимости от тяжести АГ. Продемонстрировано, что гипертрофия левого желудочка снижает коронарный резерв [31] и является независимым предиктором ИБС, сердечной недостаточности, инсульта и внезапной сердечной смерти [32].

Лечение АГ у больных ИБС

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2013) рекомендация о снижении систолического АД у больных ИБС до уровня <140 мм рт.ст. получила косвенное подтверждение в ходе не запланированного протоколом анализа результатов международного исследования INVEST (верапамила МВ/Т и трандолаприла) (все больные в нем имели ИБС) [33]. Установлено, что частота конечной точки находится в обратной связи со стабильным контролем систолического АД (т.е. <140 мм рт.ст.) в ходе повторных посещений врача для динамического наблюдения [34]. Что касается того, какие препараты лучше назначать больным АГ, существуют доказательные данные о более выраженных преимуществах блокаторов β -адренорецепторов (β -адреноблокаторов) после недавно перенесенного инфаркта миокарда [35]. В этой ситуации с успехом применялись также ингибиторы АПФ [36, 37]. В последующем можно использовать любые антигипертензивные средства [35]. Предпочтение следует отдавать β -адреноблокаторам и антагонистам кальция, по крайней мере, в том случае, если у пациента есть симптомы стенокардии [33].

Клиническая фармакология

Блокаторы кальциевых каналов – большая группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо ингибировать ток кальция через медленные кальциевые каналы.

Опыт клинического применения антагонистов кальция насчитывает более 50 лет. За этот период они приобрели столь широкую популярность, что в большинстве развитых стран занимают одно из первых мест по частоте назначения среди препаратов для лечения ССЗ.

Среди блокаторов кальциевых каналов особое место занимает амлодипин. Избирательно блокируя ток ионов кальция через медленные каналы гладкомышечных клеток сосудов, амлодипин уменьшает сосудистое периферическое сопротивление. Установлено, что вазодилатирующий эффект амлодипина осуществляется не только посредством прямого действия на гладкие мышцы сосудистой стенки, но и опосредованно, через потенцирование высвобождения оксида азота (NO) из эндотелия сосудов. Амлодипин обладает сосудистой селективностью в 7–10 раз большей, чем нифедипин (таблица) [38]. Амлодипин не влияет на сократимость сердца, проводимость синусового узла и внутрисердечную проводимость [39]. Получены экспериментальные и клинические данные о его благотворном влиянии на агрегацию тромбоцитов и возможность замедлять темп развития атеросклероза (усиление гидролиза холестерина, снижение внутриклеточной аккумуляции липидов), а также о наличии антипролиферативных свойств (подавление миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и макрофагов) [40–42].

Таблица. Относительная вазоселективность антагонистов кальция [38]

Препарат	Коэффициент вазоселективности (сосуды/миокард)
Верапамил	1
Дилтиазем	5–8,9
Нифедипин	10–20
Амлодипин	80
Нитрендипин	80
Фелодипин	80

При приеме внутрь амлодипин обладает наиболее высокой и стабильной биодоступностью среди всех антагонистов кальция. Причем пища не оказывает влияния на скорость и степень всасывания препарата. Для амлодипина характерно медленное достижение пиковой концентрации в плазме крови (через 6–12 часов). Метаболизм препарата осуществляется в печени с образованием неактивных метаболитов. У пациентов с почечной недостаточностью коррекции доз не требуется. Особенностью амлодипина является максимальный среди антагонистов кальция период полувыведения (35–50 часов), что обеспечивает стабильность плазменной концентрации в течение более 24 часов при однократном приеме в сутки. Последнее обстоятельство является важным фактором, определяющим приверженность пациентов к лечению. У пациентов пожилого возраста вследствие возрастного снижения клиренса концентрация препарата в плазме крови несколько выше, однако, как правило, коррекции дозы не требуется. Переносимость амлодипина практически одинакова как у пожилых пациентов, так и у лиц более молодого возраста. Антагонист кальция III поколения амлодипин наряду с высокой антигипертензивной и антиангинальной эффективностью обладает синергизмом с антиатерогенным действием статинов [44].

Артериальная гипертензия

В настоящее время блокаторы кальциевых каналов являются одним из основных классов лекарственных препаратов, используемых для лечения АГ. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2013) указывается, что антагонисты кальция рекомендуются больным АГ при ряде специфических ситуаций, таких как наличие асимптоматического атеросклероза, гипертрофия левого желудочка, грудная жаба, периферический атеросклероз, изолированная систолическая гипертензия, беременность, принадлежность к негроидной расе [33].

Оптимальная антигипертензивная эффективность амлодипина была доказана в первые годы его клинического применения. Продемонстрировано выраженное гипотензивное действие в отношении как систолического, так и диастолического АД. Длительный период полувыведения амлодипина позволяет при однократном приеме препарата в сутки эффективно контролировать уровень АД [39]. Снижение АД при приеме амлодипина имеет дозозависимый характер. В известных проспективных контролируемых рандомизированных исследованиях ALLHAT и VALUE амлодипин продемонстрировал гипотензивный эффект, равный антигипертензивным свойствам ингибиторов АПФ, антагонистов AT1-ангиотензиновых рецепторов, диуретиков и β -адреноблокаторов.

При этом имеется ряд преимуществ использования антагонистов кальция при АГ, прежде всего – их способность замедлять развитие поражения органов-мишеней. Доказано их более выраженное, чем у β -адреноблокаторов, влияние на прогрессирование атеросклероза и гипертрофию миокарда левого желудочка [44, 45]. Во многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study), включавшем 902 больных с мягкой АГ, проведено сравнение антигипертензивной эффективности и переносимости монотерапии амлодипином, хлорталидоном, ацебутололом, эналаприлом и доксазозином. Для достижения целевого уровня АД при необходимости добавлялся диуретик хлорталидон, а у пациентов, принимавших диуретик – ингибитор АПФ эналаприл. Эффективность терапии оценивалась не только по гипотензивной активности, но и динамике массы миокарда левого желудочка, влиянию на метаболические процессы. Терапия амлодипином в дозе 5–10 мг в сутки обеспечивала антигипертензивный эффект у наибольшего числа больных (82,5%) и приводила к регрессу гипертрофии левого желудочка на 11,5%, уступая в этом отношении лишь ингибитору АПФ. Кроме того, прием амлодипина ассоциировался с благоприятной динамикой ряда метаболических показателей (снижением содержания мочевой кислоты, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, креатинина в плазме крови). Регресс гипертрофии миокарда левого желудочка под влиянием антагонистов кальция, по-видимому, является результатом их прямого модулирующего действия на кальцийзависимые процессы в волокнах миокарда. В трех крупных исследованиях отмечен сопоставимый регресс гипертрофии левого желудочка при лечении ингибиторами АПФ (лизино-

прилом, эналаприлом и фозиноприлом) и антагонистами кальция (амлодипином, нифедипином).

Ишемическая болезнь сердца

Дигидропиридиновые антагонисты кальция являются эффективными антиангинальными препаратами. Выделяют два принципиальных механизма их антиангинального действия – увеличение доставки кислорода и снижение потребности в нем. Указанная группа лекарственных средств увеличивает доставку кислорода посредством уменьшения тонуса коронарных сосудов, а снижает потребление кислорода благодаря уменьшению постнагрузки. Антиангинальное действие амлодипина доказано в клинических исследованиях. Так, терапия амлодипином приводила к снижению частоты приступов стенокардии и количества принимаемых таблеток нитроглицерина, суммарной продолжительности ишемии миокарда и частоты ишемических эпизодов при суточном мониторинге ритма ЭКГ, повышению толерантности к физической нагрузке.

В исследовании CAPE (Circadian Anti-Ischemia Program in Europe) [46], кроме учета частоты приступов стенокардии и приема нитроглицерина для их купирования, оценивали данные суточного мониторинга (n=250). Эпизоды ишемического снижения ST в сравнении с группой плацебо сократились на 60% в группе амлодипина против 44% в группе плацебо (p<0,0001). Частота приступов стенокардии сократилась на 70%, употребление нитроглицерина – на 67% (p<0,0001 и p<0,0006 соответственно). Переносимость препарата и отрицательные побочные явления в группах лечения амлодипином и группе плацебо были одинаковыми. При оценке возможного проаритмогенного эффекта препарата у больных со стабильной стенокардией при добавлении амлодипина к традиционной терапии β -адреноблокаторами и нитратами не наблюдалось роста эпизодов нарушения ритма.

Первым крупным клиническим исследованием, в котором изучались антиатеросклеротические свойства амлодипина при ИБС, было многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) [47]. В исследовании в о ш л о 8 2 5 б о л ь н ы х И Б С с ангиографически подтвержденным атеросклеротическим стенозом коронарных артерий (диаметр стеноза $\geq 30\%$). Амлодипин назначался в дозе 5 мг, которая при хорошей переносимости увеличивалась до 10 мг. Длительность наблюдения составила 36 месяцев. В ходе исследования проводилась оценка изменения степени атеросклеротического поражения коронарных артерий и толщины интимо-медиадного слоя сонных артерий, а также смертность и сердечно-сосудистая заболеваемость на фоне терапии амлодипином. Продемонстрировано выраженное влияние амлодипина на динамику атеросклеротического процесса в сонных артериях по данным ультрасонографии. Так, в группе амлодипина наблюдалась регрессия интимо-медиадного слоя на 0,046 мм, а в группе контроля – утолщение на 0,011 мм (p=0,007). По влиянию на прогрессию атеросклеротического стенозирования коронарных сосудов в группах активного лечения и контроля достоверного различия не отмечено. При ретроспективном анализе результатов исследования PREVENT обнаружено, что амлодипин способен вызывать регрессию коронарного атеросклероза, если стеноз исходно превышает 70%.

Основной результат исследования PREVENT заключается в том, что амлодипин значительно, хотя и не всегда достоверно, уменьшал риск развития коронарных событий. Так, установлено достоверное снижение частоты всех сердечно-сосудистых осложнений, включая фатальные и нефатальные случаи острого инфаркта миокарда и инсульта (1,0% против 2,3% в группе плацебо; $p=0,01$). Наблюдалось уменьшение числа госпитализаций вследствие дестабилизации течения стенокардии и хронической сердечной недостаточности (общее число госпитализаций по указанным причинам составило 4,9% в группе амлодипина и 7,2% – в группе плацебо; $p=0,01$); снижение числа операций реваскуляризации миокарда (4,5% в группе амлодипина и 7,0% в группе плацебо). Кроме того, частота всех клинических осложнений в группе амлодипина в целом оказалась на 31% меньше, чем в группе плацебо.

Подробнее результаты были получены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CAPARES (Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study) [48], включавшем 635 больных с ИБС, в котором изучалось влияние амлодипина на частоту рестеноза после коронарной ангиопластики по сравнению с плацебо. Амлодипин назначался в дозе 10 мг в сутки за 2 недели до и в течение 4 месяцев после вмешательства на коронарных артериях. По данным повторной ангиографии после проведенного лечения не отмечено различий в диаметре сосудов и частоте рестенозов (28,1% в группе амлодипина и 28,4% в группе плацебо). В то же время, в группе амлодипина продемонстрировано снижение частоты повторных реваскуляризаций на 4,2% ($p=0,02$) и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов – на 5,1% ($p<0,05$). В группе амлодипина на 59% реже ($p=0,011$) требовалась повторная ангиопластика, чем в контрольной группе. Также продемонстрировано выраженное преимущество амлодипина по влиянию на комбинированную конечную точку, включавшую основные сердечно-сосудистые события (повторную транскатетеральную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование, инфаркт миокарда, смерть): неблагоприятные исходы зарегистрированы у 6,9% больных в группе амлодипина и у 13,6% – в группе плацебо.

Наибольший интерес с точки зрения антиатерогенных свойств представляет многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) [49], в котором изучено влияние амлодипина, эналаприла и плацебо на частоту развития осложнений ССЗ у больных ИБС. В исследование вошел 1991 больной с ангиографическими признаками стенозирования хотя бы одной коронарной артерии (больше 20% ее просвета) и уровнем диастолического АД менее 100 мм рт.ст., из которых 673 получали эналаприл (в дозе 20 мг в сутки), 663 человека – амлодипин (в суточной дозе 10 мг), 655 – плацебо. Лечение проводилось на фоне терапии, включавшей ацетилсалициловую кислоту, α -адреноблокаторы, статины. Продолжительность исследования составила 2 года. В дополнительную часть исследования с применением внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ) было включено 274 пациента. Основным критерием эффективности терапии была частота развития осложнений ССЗ (нефатальный инфаркт миокарда, остановка кровообращения с успешной реанимацией, выполнение реваскуляризации миокарда, возникновение стенокардии или застойной сердечной недостаточности, при которых потребовалась госпитализация, фатальные и нефатальные случаи инсульта или преходящее нарушение мозгового кровообращения, а также

любое впервые выявленное заболевание периферических сосудов) и смертности от ССЗ. За время наблюдения систолическое и диастолическое АД снизилось в группе амлодипина (на 4,8/2,5 мм рт.ст.) и в группе эналаприла (на 4,9/2,4 мм рт.ст.), в группе плацебо отмечен рост АД на 0,7/0,6 мм рт.ст. ($p<0,001$ при сравнении амлодипина и эналаприла с группой плацебо). Сердечно-сосудистые осложнения были зарегистрированы в 23,1% случаев в группе плацебо, в 16,6% случаев в группе амлодипина и в 20,2% случаев в группе эналаприла. В группе амлодипина риск сердечно-сосудистых событий снижался на 31% ($p=0,003$), в группе эналаприла – на 15%, но эти различия были статистически недостоверными. Прием амлодипина по сравнению с плацебо приводил к снижению на 31% ($p<0,003$) частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, необходимость госпитализации из-за стенокардии, сердечной недостаточности, смертельный или несмертельный инсульт, заболевания периферических артерий), в значительной мере – за счет снижения частоты реваскуляризации. Анализ данных внутрисосудистого УЗИ показал статистически значимое прогрессирование коронарного атеросклероза в группе плацебо ($p=0,001$), тенденцию к прогрессированию в группе эналаприла ($p=0,08$) и отсутствие прогрессирования в группе амлодипина ($p=0,31$). При проведении линейного регрессионного анализа с учетом исходного уровня АД выявлена прямая корреляция между степенью снижения АД и скоростью прогрессирования коронарного атеросклероза в группе амлодипина ($r=0,19$; $p=0,07$). Однако в группах эналаприла и плацебо связь между этими показателями не обнаружена. Таким образом, лечение амлодипином по сравнению с плацебо у больных с ИБС и диастолическим АД менее 100 мм рт.ст. приводит к достоверному снижению комбинированного показателя частоты развития осложнений ССЗ и смертности от них. Прием эналаприла по сравнению с плацебо статистически значимо не влияет на этот показатель. По данным внутрисосудистого УЗИ применение амлодипина приводит к статистически значимому замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза. Причем в группе амлодипина с исходно повышенным АД замедление прогрессирования атеросклероза было достоверным [49, 50].

Сравнительная оценка влияния на сердечно-сосудистую летальность антагониста AT1-ангиотензиновых рецепторов валсартана и антагониста кальция амлодипина проведена в исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [51] с участием 15 313 больных с АГ высокого риска, которым назначали амлодипин или валсартан. В течение 5 лет у больных группы амлодипина АД снизилось несколько в большей степени, чем в группе валсартана. Частота сердечно-сосудистых исходов и смерти (первичная конечная точка) достоверно не отличалась между двумя группами, однако при применении амлодипина наблюдалось значительное снижение риска инфаркта миокарда и недостоверное снижение частоты инсульта. С другой стороны, валсартан имел некоторое преимущество по эффективности в профилактике сердечной недостаточности. Таким образом, амлодипин сопоставим с препаратами других классов по эффективности в профилактике неблагоприятных исходов.

В исследовании ALLHAT [52] одним из направлений явилась сравнительная оценка влияния амлодипина на частоту развития

нефатального инфаркта миокарда и коронарной смерти, проведено сравнение четырех классов антигипертензивных препаратов – диуретик, антагонист кальция, β -адреноблокатор и ингибитор АПФ – в отношении снижения ССЗ и смертности у больных АГ с гиперхолестеринемией [53]. Результаты ALLHAT [52] обосновывают увеличение роли амлодипина в лечении пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Активация симпатического компонента вегетативной нервной системы является нежелательным побочным эффектом антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, обусловленным механизмом их действия (рефлекторная активация) [39]. Однако даже при продолжительном приеме амлодипина в концентрациях, необходимых для устойчивой нормализации систолического и диастолического давления, практически отсутствуют изменения концентрации норадреналина, адреналина, ренина или атрио-натрийуретического фактора в плазме крови. Небольшое и недовольное повышение уровня альдостерона в плазме крови – эффект, присущий и другим антагонистам кальция, но у амлодипина он наблюдается только у пациентов пожилого возраста [48].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению больных со стабильной стенокардией [54] в качестве препаратов первой линии фигурируют β -адреноблокаторы или пульсурежающие антагонисты кальция, в том числе дигидропиридинового ряда. При наличии ишемии или стенокардии антагонисты кальция занимают высокую позицию по доказанности этого утверждения – класс I, уровень A [54]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема ST антагонисты кальция дигидропиридинового ряда рекомендуются для лечения больных с наличием стенокардии на фоне нитратов (класс I, уровень A), больных с вазоспастической стенокардией (класс I, уровень C), а также при стенокардии, когда β -адреноблокаторы неэффективны или противопоказаны по каким-то причинам (класс I, уровень B) [55].

Выводы

Высокая распространенность в мире ССЗ, в том числе АГ и ИБС, а также огромное социальное значение этих заболеваний и их осложнений является основой поиска путей повышения эффективности лечения больных с данной патологией. Имеющиеся научные данные указывают на то, что амлодипин сохраняет позиции основного препарата для постоянного лечения больных АГ и ИБС. Результаты клинических исследований подтверждают, что длительное гипотензивное действие амлодипина обеспечивает очень эффективный контроль АД. Антиангинальные и протективные свойства в отношении миокарда определяют благоприятное действие амлодипина на прогноз, число госпитализаций и выживаемость пациентов с ИБС. Амлодипин снижает массу миокарда левого желудочка, замедляет прогрессирование атеросклероза, что снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у кардиологических больных. Во многочисленных исследованиях отмечена хорошая переносимость амлодипина, причем процент побочных реакций при его применении существенно не превышал аналогичный показатель контрольной группы. Столь благоприятный профиль амлодипина обуславливает его активное использование

в клинической практике. Генериковый препарат в Украине выпускается под названием амлодипин. Данные немецких исследований свидетельствуют о том, что этот препарат является эффективным для лечения АГ и ИБС. Его внедрение в широкую клиническую практику будет способствовать повышению доступности эффективной терапии в нашей стране.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Список использованной литературы

1. Беловол А.Н., Князькова И.И., Цыганков А.И. Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: клиническое значение при артериальной гипертензии // Мистецтво лікування. – 2014. – №3 4 (109 110). – С. 18–23.
2. Pereira M., Lunet N., Azevedo A., Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 963–975.
3. Global status report on noncommunicable diseases 2010. – Geneva: World Health Organization, 2011.
4. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. – Geneva: World Health Organization, 2011.
5. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository [online database]. – Geneva: World Health Organization, 2008 (<http://apps.who.int/gho/data/view.main>) Accessed 11th February 2013.
6. Горбась И.М., О.М. Барна, В.Ю. Сакалош и др. Оценка распространенности и контроля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения и врачей // Ліки України. – 2010. – №1. – С. 4–9.
7. Лутай М.И. Ведение больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией в Украине. Результаты исследования ПРЕСТИЖ / М. И. Лутай // Укр. кардіол. журн. – 2011. – №1. – С. 25–36.
8. Карпов Ю.А. Лечение стабильной стенокардии – приоритет медикаментозной терапии // ПМЖ. Кардиология – 2011. – №26. – С. 1593–1597.
9. Daly C.A., Fox K.M., Remme W.J. et al.; EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26 (14). – P. 1369–1378.
10. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1341–1381.
11. Горбась И.М. Ишемична хвороба серця: епідеміологія і статистика // Здоров'я України. – 2009. – №3 (березень). – С. 34–35.
12. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. – М., Медицина, 1965.
13. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.
14. MacMahon S., Rodberg A. The effect of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of the evidence in 1994 // J. Vasc. Med. Biol. – 1993. – Vol. 4. – P. 265–271.
15. The REACH registry Investigators // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 180–189.
16. Шальнова С.А. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – №2. – С. 73.
17. Causes of Death 2008 [online database]. Geneva, World Health Organization (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf).
18. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1903–1913.
19. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 757–764.
20. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
21. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H. et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (complete version) // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 1206–1252.
22. Whelton P.K., He J., Muntner P. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in North America, North Africa and Asia // J. of Human Hypertension. – 2004. – Vol. 18. – P. 545–551.
23. American Heart Association, Heart Disease and Stroke Statistics-2007 Update. – Dallas, Tex, USA: American Heart Association, 2007.

24. Okrainek K., Banerjee D.K., Eisenberg M.J. Coronary artery disease in the developing world // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 148. – P. 7–15.
25. Olafiran O., Zizi F., Brimah P. et al. Management of Hypertension among Patients with Coronary Heart Disease // *Int. J. of Hypertension.* – 2011. – Vol. 2011. – doi: 10.4061/2011/65390.
26. Oprial S., Zaman M.A., Calhoun D.A. Pathogenesis of hypertension // *Annals of Internal Medicine.* – 2003. – Vol. 139. – P. 761–776.
27. Беловол А.Н., Князькова И.И. Функция эндотелия и ее изменение при сердечной недостаточности: фокус на оксид азота // *Здоров'я України.* – 2011. – №5 (20). – С. 65.
28. Маколин В.И. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: фармакотерапия с позиций патогенетической взаимосвязи // *РМЖ. Эндокринология, социально-значимые заболевания.* – 2003. – №27 – С. 1546–1548.
29. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade // *J. of Hypertension.* – 2005. – Vol. 23, suppl. – P. S9–S17.
30. Rhee P., Stolk R.P., Mosterd A. et al. Insulin resistance syndrome and left ventricular mass in an elderly population (the Rotterdam study) // *Am. J. of Cardiology.* – 1999. – Vol. 84. – P. 233–236.
31. Frohlich E.D. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and coronary flow reserve // *Advances in Experimental Medicine and Biology.* – 1997. – Vol. 432. – P. 253–262.
32. Kannel W.B., Wilson P.W.F. Cardiovascular risk factors and hypertension // in *Hypertension Primer*, J.L. Izzo Jr. and H.R. Black, Eds. – Dallas, Tex, USA: American Heart Association, 2003.
33. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, №7. – P. 1281–1357.
34. Mancia G., Messerli F., Bakris G. et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50. – P. 299–305.
35. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *BMJ.* – 2009. – Vol. 338. – b1665.
36. Borghi C., Bacchelli S., Degli Esposti D. et al. Effects of the administration of an angiotensin converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation // *Am. J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 12. – P. 665–672.
37. Gustafsson F., Kober L., Torp-Pedersen C. et al. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 4. – P. 588–594.
38. Naylor W.G. Amlodipine. – Spring-Verlag, 1993. – 277 p.
39. Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая эффективность антагониста кальция амлодипина // *Мистецтво лікування.* – 2010. – №4 (70). – С. 91–96.
40. Kloner R.A. et al. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 81 (2). – P. 163–169.
41. Lichtlen P.R., Fisher L.D. Analysis of arrhythmias in the Circadian Antiischemia Program in Europe (CAPE) study // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 33 (1). – P. 135–139.
42. Minami J. et al. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2008. – Vol. 25 (7–8). – P. 572–576.
43. Багрий А.Э. Место амлодипина в современной кардиологической практике // *Здоров'я України.* – 2012. – №1. – С. 75.
44. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2422–2427.
45. Fagard R.H., Celis H., Thijs L., Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1084–1091.
46. Deanfield J.E. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 24 (6). – P. 1460–1467.
47. Pitt B. et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102 (13). – P. 1503–1510.
48. Jorgensen B., Simonsen S., Forfang K. Amlodipine in post-angioplasty ischaemia: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study (CAPARES) // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20. – P. 285.
49. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure // *JAMA* – 2004. – Vol. 292 (18). – P. 2217–2226.
50. Alviar C.L., Devarapally S., Romero J. et al. Efficacy and Safety of Dual Calcium Channel Blocker Therapy for the Treatment of Hypertension: a Meta-analysis. // *ASH.* – 2010. – P. 115.
51. Schmieder R., Hua T. Reduced Incidence of New Onset Atrial Fibrillation with Angiotensin II Receptor Blockade: The VALUE Trial // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. – P. 3.
52. Ruilope L.M. Comments on the renal aspects of the ALLHAT study // *J. Hypertension.* – 2003. – Vol. 21. – P. 235–236.
53. Задіонченко В.С., Шехян Г.Г., Більєва А.А. і др. Валсартан в ліченні болезней системи кровообращення // *РМЖ.* – 2011. – №4. – С. 11–15.
54. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // *Eur. Heart J.* – 2013. – doi: 10.1093/eurheartj/eh296.
55. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* – 2011. – doi: 10.1093/eurheartj/eh236.

Резюме

Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

О.М. Біловол, І.І. Князькова

Харківський національний медичний університет

У статті розглянуто актуальні питання терапії артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС). Артеріальна гіпертензія є одним з основних факторів, що модифікуються, ризику розвитку інсульту, серцевої недостатності, ІХС. Артеріальна гіпертензія та ІХС часто є коморбідними станами, що мають загальні патогенетичні механізми. Величезне соціальне значення цих захворювань та їх ускладнень є основою для пошуку шляхів підвищення ефективності лікування хворих із даною поєднаною патологією. Грунтуючись на даних клінічної фармакології та результатів численних клінічних досліджень, показана доцільність застосування дигідропіридинних антагоністів кальцію як ефективної терапії АГ, поєднаної з ІХС. На прикладі застосування блокаторів кальцевих каналів, зокрема амлодипіну, показана ефективність даної групи препаратів для лікування пацієнтів з АГ та високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Амлодипін має виражену антигіпертензивну та антиангінальну дію, виявляє антиатеросклеротичні властивості, чинить протективний ефект щодо міокарда, крім того, має сприятливий профіль безпеки, що зумовлює його активне використання в клінічній практиці, зокрема для лікування АГ, поєднаної з ІХС.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, терапія, амлодипін

Summary

Treatment of hypertension in patients with ischemic heart disease

A.N. Belovol, I.I. Kniakzova

Kharkiv National Medical University

The article deals with the burning question of treatment of hypertension in patients with ischemic heart disease. Hypertension is one of the major modifiable risk factors for stroke, heart failure, and ischemic heart disease. Arterial hypertension and ischemic heart disease are often comorbid conditions with common pathogenetic mechanisms. Because of the huge social significance of these diseases and their complications it is extremely important to find ways to improve efficacy of treatment of patients with these concomitant conditions. According to the clinical pharmacology data and the results of numerous clinical studies, dihydropyridine calcium antagonists turned out to be an effective treatment for hypertension in combination with ischemic heart disease. Through the example of calcium channel blockers, amlodipine in particular, the efficacy of this group of drugs for treating patients with hypertension and high risk for cardiovascular complications was demonstrated. Amlodipine exhibits antihypertensive, anti-anginal and antiatherosclerotic properties and is able to protect myocardium. Moreover, amlodipine has a favourable safety profile, which preconditions its extensive use in clinical practice, in particular for the treatment of hypertension in combination with ischemic heart disease.

Key words: hypertension, ischemic heart disease, therapy, amlodipine