

## Нужно ли пациенту с артериальной гипертензией снижать ЧСС?

**В.И. Маколкин**

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

### Is it necessary to slow the heart rate in a hypertensive patient?

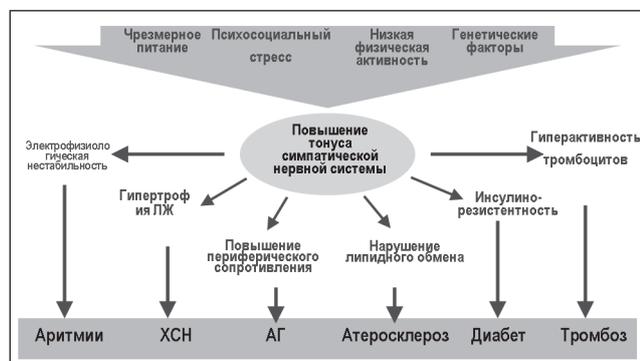
**V.I. Makolkin, Moscow Sechenov Medical Academy**

Статья поступила в редакцию: 14.06.08. и принята к печати: 25.06.08.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основными причинами инвалидности и смерти населения экономически развитых стран. В России в структуре смертности от ССЗ, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт (МИ) служили причинами смерти в 55% и 24% у мужчин и в 41% и 36% у женщин, соответственно [1].

Исследования второй половины XX века выдвинули концепцию так называемых «факторов риска», общих для таких казалось бы различных заболеваний как ИБС (во всех ее проявлениях), цереброваскулярных заболеваний, гипертонической болезни (эссенциальной артериальной гипертонии), хронической сердечной недостаточности. Убедительно доказана связь указанной выше патологии с гиперхолестеринемией или увеличением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), курением и сахарным диабетом. Придается значение избыточному содержанию некоторых субстанций, таких как триглицериды, липопротеины (а), нарушению системы фибринолиза. Имеют значение также избыточная масса тела (ожирение центрального типа), принадлежность к мужскому полу, частые ССЗ в семье. Однако в этом перечне отсутствует такой показатель, как число сердечных сокращений (ЧСС). ЧСС — маркер активации симпатической нервной системы, повышенная активация которой приводит к значительному ухудшению прогноза у пациента с ССЗ (рис. 1).

**Рис. 1. Гиперактивность симпатической нервной системы и риск ССО**

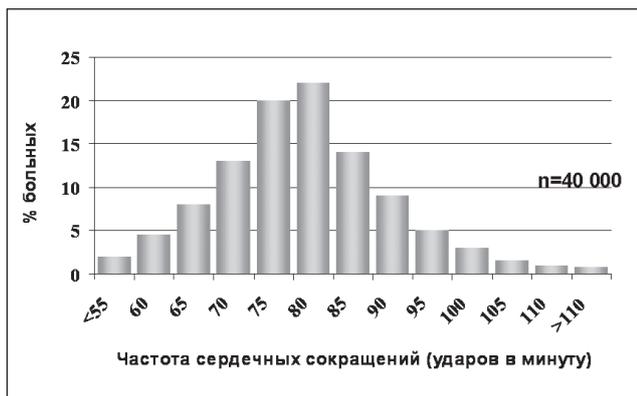


Этому параметру функционирования сердечно-сосудистой системы традиционно не уделяется достаточного внимания. Обычно ЧСС принимают во внимание при развитии сердечной недостаточности (СН), диффузном токсическом зобе, при шоке различного генеза (хотя

здесь имеют значение иные характеристики — наполнение пульса, его напряжение), о характеристиках пульса упоминают также при описании приобретенных и врожденных пороков клапана аорты (высокий и скорый, малый и медленный, соответственно, при недостаточности клапана аорты и стенозе устья аорты), ЧСС имеет значение при фибрилляции и трепетании предсердий и иных эктопических аритмиях (наджелудочковой и желудочковой пароксизмальных тахикардиях). Иначе говоря, о ЧСС вспоминают при наличии несомненной патологии сердечно-сосудистой системы, тогда как этот параметр не привлекает внимания у здоровых лиц и, во всяком случае, у лиц, не предъявляющих каких-либо жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы. Между тем, величина ЧСС имеет немаловажное значение в качестве прогностического фактора и (даже!) длительности жизни и каждый 3 пациент с АГ обладает повышенной ЧСС (рис. 2). Хорошо известно, что мелкие животные (как группа) имеют высокую ЧСС в покое, ассоциированную с короткой продолжительностью жизни, что находится в резком контрасте с крупными животными и большей продолжительностью жизни; так в работе [2] представлена схема связи длительности жизни животных и ЧСС у них (если у мыши ЧСС составляет около 600/мин и ее жизнь исчисляется месяцами, то у крупных животных (кит, слон) ЧСС составляет примерно 20/мин, но живут они более 25–30 лет). По мнению Levine [2] общее число сердечных сокращений в период жизни живой особи составляет около 3 млрд, несмотря на различие в длительности жизни различных животных [3, 4]. Эти наблюдения чрезвычайно важны в приложении к клинической практике. Они позволяют предположить, что невысокая величина ЧСС в покое сочетается с увеличением продолжительности жизни, тогда как высокая ЧСС, являясь фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, сочетается с уменьшением продолжительности жизни. Кроме того, высокая ЧСС может сочетаться со снижением общей выживаемости лиц с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией (даже при ее латентном течении).

Точные патофизиологические механизмы «выгоды» невысокого ЧСС, однако, не известны. Известно, что частота сердечных сокращений оказывает прямое влияние на скорость метаболических процессов, и тесно связана с физической активностью [5]. Также хорошо известно, что при регрессионном анализе на логарифмической шкале зависимость между скоростью метаболизма и ЧСС такая же, как зависимость между массой тела и ЧСС [6]. Как указывается в работе [5],

Рис. 2. У 33% больных гипертонией частота сердечных сокращений превышает 80 ударов в минуту



если частота сердечных сокращений является большой детерминантой скорости метаболизма, вполне логичным может быть предположение о связи ЧСС и ожидаемой продолжительностью жизни среди животных (включая человека). Такое предположение поднимает важный вопрос о том, что продолжительность жизни у человека может быть легко увеличена путем снижения частоты сердечных сокращений.

В последние два десятилетия 20-го века увеличился интерес к важности связи частоты сердечных сокращений и смертности не только у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) при наличии инфаркта миокарда или без него, артериальной гипертонией (АГ) и возрастом. Достаточное большое количество фактов свидетельствует также о связи повышения ЧСС и прямой роли этого показателя в патогенезе коронарного атеросклероза [7, 8]. Наблюдения различных авторов показали, что увеличение ЧСС является маркером повышенного риска смертности (в том числе и от всех причин). Эпидемиологические исследования, включая проспективное Фремингемское исследование (начатое в 1948 г.), выявили, что с увеличением ЧСС происходит возрастание случаев внезапной смерти. В частности, у мужчин (но не у женщин) высокая частота пульса (более 84/мин) была связана с утроением внезапной смерти в сравнении с лицами, ЧСС которых не превышал 68–75/мин [9]. Обращается внимание на то, что медленный ритм обладает антифибрилляторным эффектом, в связи с чем прямую и независимую связь между ЧСС в покое и ожидаемой длительностью жизни трудно опровергнуть. На Всемирном конгрессе кардиологов в

Рис. 3. Снижение ЧСС на 10 ударов в минуту = снижение риска смерти на 26%

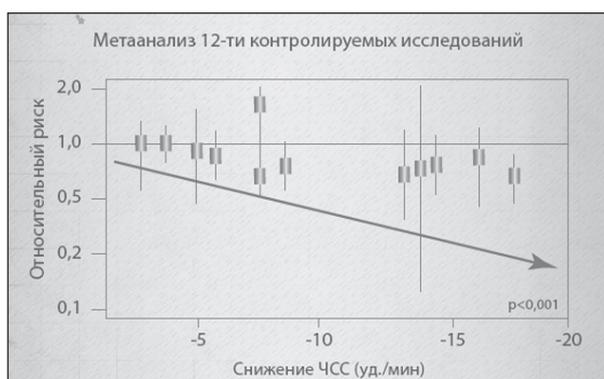
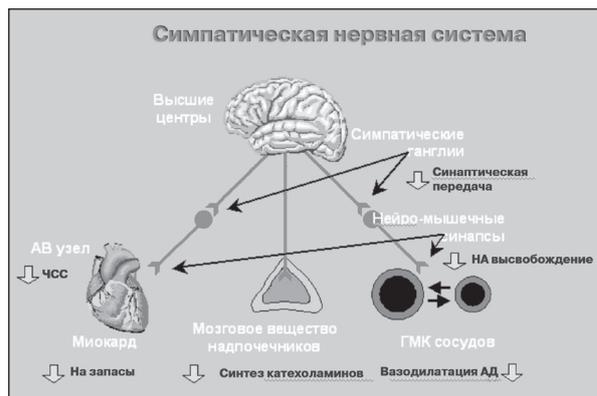


Рис. 4. Изоптин СР снижает активность симпатической нервной системы



2006 году были анонсированы результаты крупного метаанализа, основным выводом которого стало: снижение ЧСС на 10 ударов в минуту — снижению риска смерти на 26% (рис. 3).

Среди сердечно-сосудистых препаратов, снижающих активность симпатической нервной системы и при этом обладающий доказанной гипотензивной эффективностью, является недигидропиридиновый антагонист кальция — верапамил СР (Изоптин СР 240 мг) (рис. 4).

В настоящее время имеется обширная доказательная база, свидетельствующая о высокой эффективности данного препарата насчитывает более 40 000 пациентов.

Изоптин СР 240 применялся в исследовании «INVEST» [10]. Цель данного исследования заключалась в сравнении влияния на исходы больных ИБС ритм-замедляющего АК — Изоптина СР и одного из β-адреноблокаторов — ателолола. В исследование включались пациенты ≥ 50 лет (треть больных была старше 70 лет), страдающие АГ и ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе — в 32%, стабильная стенокардия — в 66%). У 28% больных был сахарный диабет (СД), в 55% отмечалась гиперхолестеринемия. Обращает на себя большое количество женщин (52%), у всех пациентов индекс массы тела был более 29кг/м<sup>2</sup>. Статины получали всего 37% больных, а антигипертензивная терапия не проводилась вообще у 15%. Таким образом, это были достаточно тяжелые больные, с большим количеством факторов риска и недостаточно хорошо леченные.

На 1-ой ступени лечения больным 1 группы назначался Изоптин СР в дозе 240 мг, больным 2 группы — ателолол в дозе 50 мг. На 2-й ступени лечения, если АД не достигало ≤ 140/90 мм рт.ст., то больным, получавшим Изоптин СР 240 мг (1-я группа), добавлялся трандолаприл (Гоптен®) 2 мг, а больным, получавшим 50 мг ателолола (2-я группа) — гидрохлортиазид в дозе 25 мг. Интересно отметить, что через два года на монотерапии Изоптином СР осталось 16%, а на терапии ателололом — 15% (позже мы подробнее остановимся на преимуществах комбинированной терапии при АГ). На 3-й ступени больным, получавшим Изоптин СР начально по 240 мг, доза препарата увеличивалась до 360 мг + 4 мг трандолаприла, а больным с начальной терапией ателололом увеличивали этот препарат до 100 мг, а гидрохлортиазид — до 50 мг. На последнем этапе больным 1-й группы в случае необходимости добавляли к проводимой терапии 25 мг гидрохлортиазид, а больным

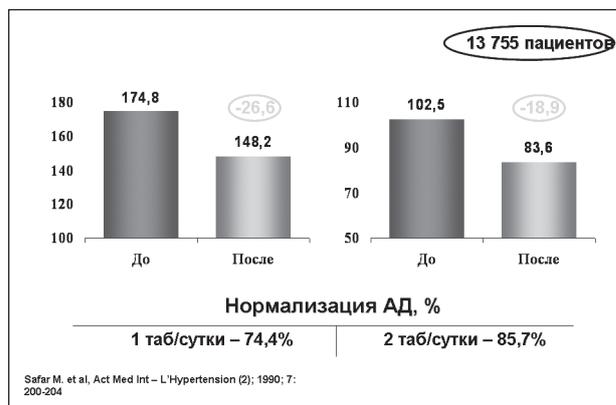
2-й группы — 2 мг трандолаприла. На финальном этапе исследования тройная комбинация препаратов была у 51% больных 1-й группы и у 52% больных 2-й группы.

Сравнение частоты снижения АД до целевых величин отчетливо показывает преимущества комбинированной терапии в исследовании INVEST (по сравнению с другими исследованиями): в группе Изоптина СР целевые величины САД достигнуты в 65%, ДАД — в 88,5%, сходные величины получены и в группе больных, получавших изначально атенолол. Для сравнения, в исследовании ALLHAT в группе амлодипина целевые величины АД были получены у 61% лиц, получавших хлорталидон, у 57% — амлодипин и у 54% — лизиноприл. В исследовании LIFE лица, получавшие лозартан, снизили АД до целевых значений в 48%, а получавшие атенолол — всего в 45% случаев. Все это лишний раз свидетельствует о хорошо подобранной антигипертензивной комбинации в исследовании INVEST (и, косвенно, о весьма качественном дизайне исследования).

Основным результатом исследования INVEST следует признать уменьшение показателей смертности и риска развития сердечно-сосудистых осложнений (нефатальных инфарктов миокарда и мозговых инсультов), что сравнимо с больными, изначально получавшими β-адреноблокаторы. Это весьма серьезный итог, который позволяет рассматривать Изоптин СР как новую альтернативу β-адреноблокаторам у больных с АГ в сочетании с ИБС. Однако в группе Изоптина СР были получены еще два очень важных дополнительных результата. Во-первых, по окончании исследования такой важный показатель эффективности антиангинальной терапии как количество приступов стенокардии был на 15% ниже в группе больных, получавших Изоптин СР, по сравнению с группой больных, получавших атенолол. Во-вторых, в исследовании INVEST частота развития СД 2 была достоверно ниже на 15% у лиц, принимавших комбинацию с Изоптином СР, нежели у лиц, принимавших атенолол. Безусловно, это важнейший результат, который подчеркивает более высокую безопасность терапии Изоптином СР по сравнению с β-адреноблокаторами (атенололом).

Для изучения антигипертензивной эффективности и переносимости Изоптина СР в 1989 г. во Франции было проведено многоцентровое исследование EVERESTH (Evaluation of VERapamil for Efficacy, Safety and Tolerability in the management of Hypertension), в котором приняли участие более 2300 участковых врачей [11]. В исследование были включены 13755 больных с впервые выявленной АГ. В течение 4–5 месяцев лечения у 74,4% пациентов была достигнута величина диастолического АД ≤ 90 мм рт. ст. при однократном ежедневном приеме 240 мг Изоптина СР и у 85,8% — при приеме дозы 360 мг в сутки, что свидетельствует об исключительно высокой антигипертензивной активности препарата (рис. 5). В ходе исследования наблюдалось существенное улучшение всех параметров, отражающих качество жизни пациентов. Наиболее показателен параметр «общего самочувствия», который к концу исследования перешел с четвертого на первое место. Только у 599 из 13755 человек (4,3%) было прервано лечение из-за появления непереносимых побочных явлений. Не было ни одного случая тяжелой реакции на прием препарата.

Рис. 5. Антигипертензивная эффективность Изоптина СР: исследование EVERESTH



По антигипертензивной эффективности Изоптин СР не уступает другим препаратам, рекомендованным для лечения АГ, а по ряду параметров имеет преимущества перед ними. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании VERDI (VERapamil versus Diuretic), проведенном в конце 80-х годов, сравнивалась эффективность Изоптина СР и гидрохлортиазида у больных АГ [12]. Через 24 недели лечения снижение уровня диастолического АД до величины менее 90 мм рт. ст. наблюдалось у 26,4% пациентов, принимавших гидрохлортиазид, и у 46,8% при назначении Изоптина СР, а через 48 недель — соответственно 24,7% и 44,8%.

Представляют интерес результаты проспективного открытого нерандомизированного исследования с участием 3608 пациентов с АГ [13], в ходе которого сравнивались четыре антигипертензивных препарата со следующими начальными дозами: атенолол — 50 мг/день; эналаприл — 5 мг/день; гидрохлортиазид/триамтерен — 25/50 мг/день; Изоптин СР — 240 мг/день. Пациенты получали эти медикаменты в соответствии с обычной практикой их применения, т.е. врачи могли при необходимости корректировать дозы или назначать дополнительные средства. Через 12 недель терапии наилучший результат в достижении целевого АД был получен в группах больных, принимавших атенолол и Изоптин СР. При этом Изоптин СР и эналаприл оказывали значительно более благоприятное воздействие на качество жизни, чем препараты сравнения. Что касается использованных дозировок препаратов, то в группе эналаприла чаще всего требовалось увеличение дозы до 10–20 мг в сутки, тогда как Изоптин СР оказывал длительное антигипертензивное действие в первоначальной дозе (240 мг 1 раз в день). Интересно отметить, что по параметру активность/толерантность к физической нагрузке процент улучшения состояния пациентов в группе, принимавшей Изоптин СР, был наиболее высоким, а в группе пациентов, получавших атенолол — самым низким (на возможностях применения Изоптина СР у пациентов с ИБС мы остановимся позже).

Одним из важнейших свойств любого антигипертензивного препарата является метаболическая нейтральность. Учитывая длительность лечения АГ (практически пожизненное), препарат не должен отрицательно влиять на показатели липидного, углеводного и пуринового обменов. В этом отношении Изоптин СР имеет важные преимуще-

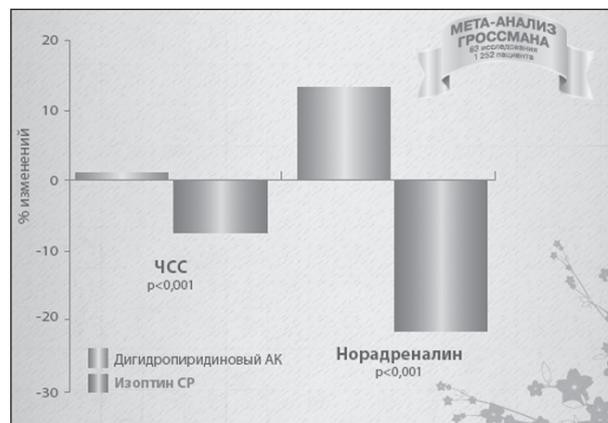
тва. Так в исследовании SLIP (Study on Lipids with Isoptin Press) изучалось влияние Изоптина СР и эналаприла на показатели липидного обмена у больных АГ [14]. Оба препарата оказались одинаково эффективными в отношении снижения уровня АД. Как Изоптин СР, так и эналаприл снижали содержание общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови, однако только на фоне лечения Изоптином СР происходило увеличение содержания липопротеидов высокой плотности. Это свидетельствует о его антиатерогенном действии, что было подтверждено в исследовании VHAS (Verapamil Hypertension and Atherosclerosis Trial), где сравнивалась антигипертензивная эффективность Изоптина СР и хлорталидона, их влияние на атеросклеротические изменения сонных артерий и прогноз у больных АГ [15,16]. На фоне лечения Изоптином СР происходило уменьшение размеров атеросклеротических бляшек. В ходе наблюдения отмечено меньшее число летальных и нелетальных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) при лечении Изоптином СР в сравнении с хлорталидоном.

Помимо метаболической нейтральности, еще одним аргументом «за» более широкое применение Изоптина СР при АГ является его нефропротективное действие. В рандомизированном проспективном исследовании (Bakris-Nephroprotection Study) изучалось влияние ингибиторов АПФ (лизиноприл), антагонистов кальциевых каналов (дилтиазем СР, Изоптин СР) и  $\beta$ -адреноблокаторов (атенолол) на почечную функцию и прогноз у больных АГ в сочетании с диабетической нефропатией [17]. Все препараты в одинаковой степени снижали АД. Лизиноприл уменьшал протеинурию на 59%, Изоптин СР/дилтиазем СР — на 42%, атенолол — лишь на 9%. Ежегодная степень снижения клиренса креатинина на фоне лечения лизиноприлом, Изоптином СР/дилтиаземом СР и атенололом составила, соответственно, -0,98, -1,44 и -3,48 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Являясь производным фенилалкиламинов, Изоптин СР имеет ряд преимуществ перед другими представителями группы блокаторов кальциевых каналов. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании VAMPHYRE (Effects on autonomic function of Verapamil СР versus Amlodipine in Patients with mild-to-moderate Hypertension at Rest and during Exercise) было проведено сравнение эффективности Изоптина СР и амлодипина у больных АГ [18]. Оба препарата одинаково эффективно снижали АД, однако только Изоптин СР улучшал чувствительность барорецепторов. Изоптин СР, в отличие от амлодипина, уменьшал активность симпатической нервной системы, что отражалось в снижении сывороточного уровня норадреналина как в покое, так и после проведения нагрузочных тестов. Клинически это выражалось в отчетливом брадикардическом эффекте (в настоящее время нет сомнений в том, что ЧСС > 80/мин в покое является важным и независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и общей летальности). Достаточно давно было отмечено, что примерно у 2/3 больных АГ отмечается тахикардия. Таким образом, выраженное пульс-урежающее действие Изоптина СР принципиально отличает его от других антагонистов кальция, имеющих тенденцию в большей или меньшей мере увеличивать ЧСС.

Оба препарата одинаково эффективно снижали АД, однако только Изоптин СР улучшал чувствительность барорецепторов. Изоптин СР, в отличие от амлодипина, уменьшал активность симпатической нервной системы, что отражалось в снижении сывороточного уровня норадреналина как в покое, так и после проведения нагрузочных тестов. Клинически это выражалось в отчетливом брадикардическом эффекте (в настоящее время нет сомнений в том, что ЧСС > 80/мин в покое является важным и независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и общей летальности). Достаточно давно было отмечено, что примерно у 2/3 больных АГ отмечается тахикардия [19]. Таким образом, выраженное пульс-урежающее действие Изоптина СР принципиально отличает его от других антагонистов кальция, имеющих тенденцию в большей или меньшей мере увеличивать ЧСС. Наконец, метаанализ, проведенный Grossman E. и Messerli F.H. [20], обобщивший результаты 63 клинических исследований, в которых сравнивалось влияние производных дигидропиридина и фенилалкиламина на активность симпатической нервной системы и частоту сердечных сокращений, подтвердил, что только Изоптин СР уменьшал содержание норадреналина в крови, тогда как дигидропиридиновые антагонисты кальция (фелодипин, амлодипин, нифедипин длительного действия) его повышали (рис. 6).

**Рис. 6. Изоптин СР, в отличие от дигидропиридиновых антагонистов кальция снижает активность СНС и урежает ЧСС**



Как известно, повышенное содержание норадреналина является одним из патофизиологических проявлений так называемого «вегетативного дисбаланса», ведущего к целому ряду тканевых и клеточных повреждений. Клинически гипернорадреналинемия выражается в развитии гиперкинетического синдрома (тахикардии, увеличении сердечного выброса, повышении систолического АД, ускорении тока крови). Возрастает потребность миокарда в кислороде, что в условиях недостаточной коронарной дилатации ведет к развитию относительной коронарной недостаточности. Наличие атеросклероза коронарных артерий усугубляет ситуацию в еще большей степени. Наличие гипертрофии миокарда левого желудочка при АГ изначально обуславливает существование относительной коронарной недостаточности, возрастающей при гиперсимпатикотонии.

Таким образом, Изоптин СР полностью соответствует «основной цели антигипертензивной терапии», которой, по мнению Izzogo, является «уменьшение актив-

ности симпатoadренальной системы и снижение плазменного уровня норадреналина».

Преимущества применения Изоптина СР у больных АГ в сочетании с ИБС подтверждаются и целым рядом других работ. В частности, Silber S. et al. показали, что у больных с ИБС (доказанной при коронароангиографии) комбинация изосорбида динитрата с Изоптином СР оказывала сопоставимое противоишемическое действие, как и комбинация изосорбида динитрата с пропранололом [21]. В работе Pallone N.M. у больных ИБС в условиях суточного мониторирования ЭКГ сопоставлялось влияние Изоптина СР, нифедипина и изосорбида динитрата на длительность “немой” ишемии миокарда и степень снижения сегмента ST. Выявлено, что на фоне приема Изоптина СР общая длительность эпизодов ишемии (спонтанной и индуцированной нагрузкой), а также степень депрессии сегмента ST были меньше, чем у больных, получавших другие препараты [22]. Сравнение эффективности метопролола СР и Изоптина СР у больных со стабильной стенокардией в исследовании APSIS [26] продемонстрировало практически одинаковое влияние обоих препаратов на толерантность к физической нагрузке, риск развития нелетального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистую смертность. Вместе с тем Изоптин СР, в отличие от метопролола СР, приводил к уменьшению агрегационной способности тромбоцитов.

Более того, ряд клинических исследований свидетельствует о благоприятном влиянии Изоптина СР на прогноз пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в ходе длительной терапии. Так, в исследовании DAVIT II [23] показано, что назначение Изоптина СР данной категории больных уменьшает частоту повторного инфаркта миокарда на 23%. При сочетании ИБС с артериальной гипертензией терапия Изоптином СР приводила к снижению на 20% частоты сердечно-сосудистых осложнений. Следует отметить, что значительное снижение смертности на фоне терапии Изоптином СР отмечалось только в группе пациентов, не имевших левожелудочковой недостаточности.

Подобные результаты были получены и в исследовании CRIS [24]. Отличительной особенностью данной работы было выявление снижения риска возобновления приступов стенокардии на 20% при назначении Изоптина СР. Наконец, в исследовании VHAS [25] у больных с высоким риском развития рестеноза (после коронароангиопластики) назначение Изоптина СР в дозе 240 мг/сутки в течение 6 месяцев позволило уменьшить риск возобновления приступов стенокардии. Следует еще раз упомянуть о брадикардическом действии Изоптина СР, что весьма уместно для больных с ИБС и атеросклерозом коронарных артерий, тем более, что в работе [26] убедительно показано, что увеличение ЧСС способствует повреждению нестабильной атеросклеротической бляшки со всеми вытекающими из этого последствиями.

Таким образом, результаты приведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что Изоптин СР является:

Один раз в сутки

# ТАРКА

(Трандолаприл / Верапамил СР)

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ и ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ

для пациентов с артериальной гипертензией ПЛЮС!:



- **Нарушения углеводного и липидного обмена (сахарный диабет, метаболический синдром, дислипидемия)**
- **Ишемическая болезнь сердца**
- **Нарушения функции почек**
- **Недостаточная эффективность монотерапии**

**Информация о препарате. состав:** 2мг трандолаприла (ингибитор АПФ) и 180мг верапамила гидрохлорида замедленного высвобождения.

**Показания к применению:** Эссенциальная артериальная гипертензия.

**Способ применения и дозы:** Внутрь одна капсула один раз в сутки.

**Противопоказания:** Известная повышенная чувствительность к трандолаприлу или к любому другому ингибитору АПФ и/или верапамилу. Развитие ангионевротического отека в анамнезе. Кардиогенный шок. Атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени без искусственного водителя ритма. Синдром слабости синусового узла. Хроническая сердечная недостаточность. Беременность, период кормления грудью. Возраст до 18 лет

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Антигипертензивные препараты, диуретики, литий, общие анестетики, наркотические лекарственные средства/антипсихотики, аллопуринол, цитостатики и иммунодепрессанты, системные кортикостероиды или прокаинамид, бета-адреноблокаторы, противоритмические средства, хинидин, дигоксин, миорелаксанты, анксиолитики/антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные средства, антоциды, симпатомиметики, алкоголь, карбамазепин, циклоспорин и теофиллин, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, циметидин. Противодиабетические средства, грейпфрутовый сок.

**Побочное действие** (реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях): бронхит, гиперкалиемия, лейкопения, тромбоцитопения, тревога, нарушение равновесия, бессонница, парестезии, сонливость, обмороки, нарушение зрения, головокружение, полная атриовентрикулярная блокада, тахикардия, стенокардия, брадикардия, сердцебиение, гипотензия, приливы, одышка, заложенность синусов, тошнота, диарея, сухость во рту, ангионевротический отек, зуд, сыпь, артралгии, миалгии, учащенное мочеиспускание, полиурия, боль в груди, утомляемость, повышение ЛДГ, щелочной фосфатазы, сывороточного креатинина, остаточного азота, мочевины, АСТ и АЛТ, гиперчувствительность, гиперплазия десен, боль или дискомфорт в животе, остановка синусового узла, может развиваться или нарастать сердечная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница, гинекомастия, гиперпролактинемия, галакторея, агранулоцитоз, рвота, боль в животе, алоpecia, лихорадка, кровоизлияние в головной мозг; снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита.

**Передозировка:** Максимальная исследованная в клинических условиях доза трандолаприла составляет 16мг. Эта доза не вызывает признаков или симптомов передозировки. Передозировка может привести к снижению АД. Основным признаками и симптомами передозировки верапамила являются сердечно-сосудистые расстройства, резкое снижение АД (артериальная гипотензия), нарушения ритма сердца.

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва, 2004 г.

ПН№014228/01-2002 от 18.07.2002

PR-RU-ABB-TAR-05(03/07)

107031, Москва, Дмитровский пер., 9  
Тел.: (495) 258 4270, факс: (495) 258 4271  
www.abbott.com

 **Abbott**  
A Promise for Life

- высокоэффективным антигипертензивным препаратом;
- обладает длительным действием в течение суток;
- нормализует циркадный ритм АД;
- уменьшает активность симпатической нервной системы;
- улучшает качество жизни пациентов с АГ;
- не оказывает негативного влияния на метаболизм;
- уменьшает агрегационную способность тромбоцитов;
- при длительном лечении АГ снижает вероятность развития сахарного диабета;
- обладает антиатеросклеротическим и нефропротективным действием;
- уменьшает вероятность повторного инфаркта миокарда у больных ИБС;
- снижает количество приступов стенокардии, улучшая функциональный класс стабильной ИБС.

Можно выделить следующие клинические ситуации, при которых применение Изоптина СР 240 особенно целесообразно:

- артериальная гипертония у лиц любого возраста, у которых одновременно имеется тахикардия (или склонность к ней), особенно в ситуациях, когда применение  $\beta$ -адреноблокаторов нежелательно или противопоказано;
- артериальная гипертония в сочетании с сахарным диабетом 2 типа;
- артериальная гипертония в сочетании с ИБС;
- артериальная гипертония в сочетании с нарушениями липидного обмена;
- стабильная стенокардия при невозможности назначить в качестве базисного препарата  $\beta$ -адреноблокаторы.

#### Литература

1. Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004; 3(3), ч.1, с.10–14.
2. Levine HJ. Heart rate and life expectancy. J Amer Coll Card 1997;30:1104.
3. Spector WS. Handbook of Biological Data, WB Saunders, Philadelphia, 1956, p 41.
4. White PD, Jenkins JL, Benedict FG. The electrocardiogram of the elephant. Am Heart J 1938 16:744.
5. Boraso A. Why is reduced heart rate beneficial. Dialogues in Cardiovascular Medicine 2001; 6:19–24.
6. Schmidt-Nielsen K. Animal Physiology: Adaptation and Environment. New York: Cambridge University Press, 1975, h 133.
7. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowering heart rate on coronary atherosclerosis. Science 1984; 226:180–2.
8. Perski A, Hamsted A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. Am Heart J 1988;116:1369–73.
9. Castelli WP, Levy D, Wilson PWF, Kannel W. Sudden death: The view from Framingham. In Kostis JB, Sanders M (eds). The Prevention of Sudden Death. E Wiley-Liss, New York, 1990, pp 1–8.
10. Pepine CJ, Handberg E, Cooper-De-Hoff R et al. A Calcium Antagonist vs Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. JAMA, December 3, 2003-Vol 290, № 21:2805–2816.

11. Novo S, Alaimo G, Abrignani MG, Longo B, Muratore G, Strano A. Noninvasive blood pressure monitoring evaluation of verapamil slow-release 240-mg antihypertensive effectiveness. Journal of Cardiovascular Pharmacology 1989; 13 (Suppl. 4): S38–S41.
12. Safar M, Benetos A, Juvin Ph et al. Multicentre trial of the antihypertensive efficacy and safety of Verapamil CP. Act. med. Int. – l'Hypertension 1990; 2: 3–7.
13. Holzgreve H, Distler, Michaelis J, Philipp Th, Weltek S. Verapamil versus hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension: results of long term double blind comparative trial. Br. Med. J. 1989; 299: 881–886.
14. Stalmach WJ, Rush DR, Brucker PC, Holverson H, Huffmann BL, Kane WJ, Ryan MF. Managing hypertension in family practice: a nationwide collaborative study of the use of four antihypertensives in the treatment of mild-to-moderate hypertension. J. Amer. Fam. Pract. 1989; 2:172–190.
15. Libretti A, Catalano M on behalf of the SLIP study group. Lipid profile during antihypertensive treatment – the SLIP study. Drugs 1993; 46 (Suppl. 2):16–23.
16. Agabiti Rosei E, Dal Plau C, Leonetti G et al. The verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS): results of long-term randomised treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. J. Hypertens. 1997; 15:1337–1344.
17. Zanchetti A, Magnani B, Dal Plau C et al. Clinical results of the verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS). J. Hypertens. 1998; 16:1667–1676.
18. Lefrandt JD, van Roon AM, van Gessel et al. Improved Short-Term Blood Pressure Control by treatment with calcium antagonists in patients with mild or moderate hypertension. J Hypertension 1999, 17 (Suppl.3).
19. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; March 21.
20. Grossman E, Messerli FH. Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate, and blood pressure. Am J Cardiol 1997; 80:1453–1458.
21. Silber S., Vogler A., Theisen K. Equal anti-ischemic properties of isosorbide dinitrate plus propranolol – a randomised, double-blind and crossover study. Z. Kardiol., Suppl.3 (1986), 100–105.
22. Pallone N.M. Effect of Calcium Antagonists in the Treatment of Silent Ischemic Heart Disease. Curr. Ther. Res., 45 (1989), 339–346.
23. Danish SG on V in MI. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT II). Am J Cardiol 1990 Oct;66:779–85.
24. Rengo F., Carbon P., Pathor M. et al. A controlled trial in patients after myocardial infarction: results of the Calcium antagonist Reinfarction Italian Study. Am. J. Cardiol. 1996; 77: 365–369.
25. Agabiti Rosei E, Dal Plau C, Leonetti G et al. The verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS): results of long-term randomised treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. J. Hypertens. 1997; 15:1337–1344.
26. Forslund L, Bjorkander I, Ericksson S et al. Effect of metoprolol or verapamil treatment on results from exercise testing and long-term ECG recording in stable angina pectoris, Short-term results from the APSIS study. Eur Heart J 1995; 16 Abstract Suppl:422.
27. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. Circulation, 2001;104:1477–1482.