

Т.В.АДАШЕВА, д.м.н., профессор, В.С.ЗАДИОНЧЕНКО, д.м.н. профессор,
О.Ю.ДЕМИЧЕВА, профессор, К.М.БАГАТЫРОВА, к.м.н., доцент, МГМСУ, Москва

Антагонисты кальция —

ДОКАЗАННЫЕ ЭФФЕКТЫ

И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

В настоящее время удалось достичь несомненных успехов в профилактике, диагностике и терапии артериальной гипертензии. Установлены патогенетические механизмы формирования и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ), разработана концепция поражения органов-мишеней, в клиническую практику внедрены новые классы антигипертензивных препаратов, разработана стратегия стратификации сердечно-сосудистого риска с тактикой назначения антигипертензивной терапии.

В европейских и национальных рекомендациях по ведению пациентов с артериальной гипертензией постоянно обновляется система стратификации сердечно-сосудистого риска, корректируется список факторов риска и органов-мишеней [1, 2].

У пациентов с АГ первичной целью терапии, в соответствии с современными рекомендациями, является «достижение в перспективе максимального снижения общего кардиоваскулярного риска», что подразумевает воздействие не только непосредственно на АД, но и на все выявленные обратимые факторы риска, а также лечение сопутствующих клинических состояний. Одно из основных положений Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии (2007) представлено следующим образом — «наибольшая польза от антигипертензивной терапии состоит в снижении АД как такового», т.е. она не связана с какими-то особенностями применяемых вмешательств. Однако при этом отмечается, что в некоторых специфических группах больных эффективность отдельных классов препаратов может быть различной, т.е. обосновывается индивидуальный подбор антигипертензивных препаратов [1]. Продолжается дискуссия об АД-независимых эффектах антигипертензивных препаратов. Такие эффекты характерны для ингибиторов АПФ и антагонистов кальция, антагонистов рецепторов ангиотензина II, и связаны со способностью этих препаратов тормозить процессы атерогенеза за счет коррекции эндотелиальной дисфункции, активации антиоксидативных механизмов, благотворного влияния на углеводный и липидный обмен. В настоящее время большое значение придается вазопротективным, кардиопротективным, нефропротективным эффектам антигипертензивных препаратов [1].

Согласно национальным и европейским рекомендациям в современных условиях для эффективной антигипертензивной терапии возможно приме-

нение пяти классов лекарственных препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов АГ₁-рецепторов (БАР), β-адреноблокаторов (БАБ), тиазидных диуретиков (ТД) и антагонистов кальция (АК).

Эволюцию представлений о преимуществах использования антагонистов кальция можно наглядно продемонстрировать, проведя анализ дополнительных показаний к их назначению по данным международных рекомендаций. В число дополнительных показаний для использования АК, согласно последним европейским рекомендациям по ведению АГ (ESH/ESC 2007), были отнесены следующие состояния: гипертрофия левого желудочка, атеросклероз сонных и коронарных артерий, изолированная систолическая АГ, стенокардия. Данный факт связан с наличием плеотропных эффектов препаратов этого класса, опосредованных влиянием прежде всего на процессы сосудистого, органного повреждения и атерогенеза [1].

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ И ВЛИЯНИЕ НА РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АГ

Антигипертензивная эффективность АК, сопоставимая с другими классами препаратов, их влияние на сердечно-сосудистые риски, а также дополнительные плеотропные эффекты этой группы препаратов были подтверждены результатами большого количества рандомизированных клинических исследований (РКИ), успешно завершенных в течение последнего десятилетия.

В сравнительных клинических исследованиях, в том числе по данным крупного метаанализа Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration, показано, что антигипертензивная эффективность АК сопоставима с другими классами препаратов, снижа-

ющих АД [3]. Например, в исследовании ASCOT на протяжении всего наблюдения в группе пациентов, получающих терапию на основе АК амлодипина, уровень АД был ниже по сравнению с группой больных, получавших лечение на основе БАБ атенолола [4]. В исследовании VALUE у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском терапия, основанная на амлодипине, была значительно более эффективна в контроле АД, чем лечение, основанное на вальсартане, причем в группе АК лучший контроль за уровнем АД достигался значительно быстрее [5].

По результатам плацебо-контролируемых РКИ антагонисты кальция достоверно уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений на 28%, инсультов — на 39% и сердечно-сосудистой смертности — на 28% и имеют сходное влияние на прогноз в сравнении с препаратами других классов (ТД, БАБ, ИАПФ) [6]. В отношении снижения риска инсультов АК показали преимущество перед другими препаратами (13–14%) [3].

За последнее десятилетие наибольшая доказательная база по применению АК у больных АГ была накоплена по амлодипину. По данным крупных РКИ, действие амлодипина на сердечно-сосудистые события

оказалось сопоставимым с эффектами БАР и ИАПФ, а по некоторым позициям амлодипин оказался даже эффективнее (ALLHAT, VALUE). Антигипертензивная терапия на основе амлодипина, по сравнению с вальсартаном, достоверно снизила частоту развития инфаркта миокарда на 19% у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском [5, 7].

В современных рекомендациях по ведению АГ постулируется необходимость раннего назначения комбинированной антигипертензивной терапии. В настоящее время за-

кончился целый ряд клинических исследований, в которых амлодипин использовался в качестве средства комбинированной терапии АГ. В исследовании Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT—BPLA), в которое было включено 19257 больных с неконтролируемой АГ, в группе, принимавшей амлодипин + периндоприл по сравнению с комбинацией атенолол + диуретик, отмечалось снижение общей смертности на 11% ($p=0,02$); реже отмечалось развитие фатального и нефатального инсульта на 23% ($p=0,003$) и на 24% ($p=0,0010$) была меньше сердечно-сосудистая смертность [4]. В крупном международном клиническом исследовании ACCOMPLISH проводилось сравнение влияния двух режимов комбинированной те-

рапии на частоту сердечно-сосудистых осложнений у 10700 больных с АГ (средний возраст 68 лет) высокого риска (сахарный диабет — 60%, ИБС — 46%, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе — 13%). В этом исследовании производили терапию комбинацией ИАПФ (бенazeприл) с амлодипином или с диуретиком (гидрохлоротиазидом). Через 3 года исследование было прекращено досрочно, так как были получены доказательства более высокой эффективности терапии бенazeприлом и амлодипином. Контроль АД в обеих группах терапии был одинаковым, однако в группе больных, принимавших бенazeприл + амлодипин, было зарегистрировано достоверное снижение (на 20%) риска развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с группой пациентов, получавших комбинацию с диуретиком [8].

Результаты этих исследований свидетельствуют о наличии у класса антагонистов кальция так называемых плеотропных, АД-независимых эффектов, которые способны оказывать дополнительное влияние на прогноз при АГ.

ПЛЕОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

Вазопротективные эффекты, которые оказывают АК, прежде всего связаны с их эндотелийрегулирующими, антиоксидантными свойствами. По данным экспериментов и в ходе клинических исследований было показано, что антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (нифедипин, амлодипин, лацидипин, пранидипин, фелодипин) улучшают эндотелий-зависимую вазодилатацию за счет увеличения активности NO [9–17]. Установлено, что уменьшение Ca^{2+} в цитозоле и вазодилатация на фоне АК обусловлена не только снижением трансмембранного поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, но также и NO-цГМФ-опосредованным механизмом в эндотелиальных клетках [13]. Выявлено несколько механизмов увеличения NO на фоне антагонистов кальция. Пранидипин достоверно увеличивал цГМФ в гладкомышечных клетках, культивированных одновременно с эндотелиальными клетками, и не влиял на базальную экспрессию эндотелиальной NO-синтазы; не оказывал эффекта при наличии ингибитора NO-синтазы (NG-monomethyl-L-arginine). В ходе эксперимента было установлено, что лацидипин увеличивает уровень эндотелиальной NO-синтазы в ткани аорты и регулирует экспрессию генов эндотелиальной NO-синтазы и активацию этого фермента [15, 16].

Антиоксидантными свойствами обладают некоторые АК дигидропиридинового ряда, особенно его липофильные представители, такие как амлодипин, лацидипин и нисолдипин [13–16, 18]. Путем био-

■ В исследовании VALUE у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском терапия, основанная на амлодипине, была значительно более эффективна в контроле АД, чем лечение, основанное на вальсартане, причем в группе АК лучший контроль за уровнем АД достигался значительно быстрее.

физического взаимодействия с липофильным бислоем клеточных мембран АК ингибируют перекисное окисление липидов (ПОЛ) в клеточных мембранах. Показано, что дисфункция эндотелия связана не с изменением рецепторов или сигнальных путей, а с повреждением NO-системы свободными радикалами кислорода — продуктами ПОЛ. Коррекции эндотелиальной дисфункции посредством увеличения активности NO способствуют антиоксидантные свойства АК. Доказано влияние дигидропиридиновых АК на увеличение базального высвобождения NO и повышения экспрессии NO-синтазы. Например, нифедипин приводит к увеличению NO за счет антиоксидантных механизмов, ингибирует отложение ацетилированных ЛПНП в эндотелиальной клетке за счет NO-эффекта [14]. При гиперхолестеринемии на фоне терапии нифедипином показано улучшение эндотелиальной функции за счет уменьшения разрушения NO [19].

За счет увеличения продолжительности полураспада NO амлодипин улучшает функцию эндотелия, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращая цитокинопосредованный апоптоз. Липофильные АК уменьшают экспрессию молекул адгезии — ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин. Механизм антиагрегантного действия АК связан со способностью угнетать синтез тромбоксана A₂ и стимулировать высвобождение простациклина и NO. Также показано усиление высвобождения брадикинина под воздействием АК [20–22].

Сделать вывод об АД-независимых эффектах нифедипина ГИТС позволило исследование ENCORE, в ходе которого было показано, что данный препарат значительно улучшает эндотелиальную функцию коронарных артерий, определяемую посредством ацетилхолинового теста, через 6 месяцев лечения при отсутствии значительного влияния на АД [23].

Антиатеросклеротические, антипролиферативные (подавление миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и макрофагов), антиагрегационные (увеличение NO тромбоцитов) свойства АК дигидропиридинового ряда также, в определенной мере, обусловлены NO-эффектом.

АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

Имеются экспериментальные и клинические данные о способности АК тормозить процессы атерогенеза. Такие механизмы антиатеросклеротического

воздействия АК, как антипролиферативные (торможение пролиферации гладкомышечных клеток и гиперплазии интимы за счет замедления высвобождения ростовых факторов) эффекты, уменьшение адгезии моноцитов к эндотелию, антиоксидантное действие (торможение окисления ЛПНП), уменьшение захвата эфиров холестерина макрофагами, усиление гидролиза холестерина, препятствование проникновению и депонированию холестерина в сосудистой стенке находятся в стадии обсуждения. Имеются данные о положительном влиянии АК на липидный спектр — снижение уровня ЛПНП, ЛПОНП и повышение ЛПВП [24, 25].

Влияние АК различных классов на прогрессирование атеросклеротического процесса (INSIGHT, ELSA, VHAS, PREVENT) в клинических группах АГ и ИБС в сравнении с плацебо, диуретиками и БАБ изучалось в ходе проведения нескольких крупных РКИ. Критерием эффективности терапевтических вмешательств в этих исследованиях служила определяемая при ультразвуковом исследовании толщина интимы/медии (ТИМ) сонных артерий. В исследовании PREVENT у больных стабильной ИБС применение

амлодипина в течение 3 лет в сравнении с плацебо приводило к уменьшению ТИМ сонных артерий [26]. В исследовании ELSA отмечалось уменьшение скорости нарастания ТИМ сонных артерий на 40% на фоне терапии лацидипином в течение 4 лет в сравнении с ателололом при одинаковой скорости снижения АД [27].

Вазопротективные и анти-

атеросклеротические эффекты были также получены в исследованиях INSIGHT (нифедипин ГИТС vs тиазидовый диуретик) и VHAS (верапамил vs ателолол) [28, 29]. В ходе исследований было подтверждено антиатеросклеротическое действие АК на уровне коронарных артерий — отмечено отсутствие прогрессирования поражения коронарных артерий по данным внутрисосудистого ультразвука через 24 месяца наблюдения у пациентов, получавших амлодипин, в сравнении с плацебо [30].

Накопленная доказательная база по антиатеросклеротическим эффектам АК позволила европейским экспертам отнести коронарный и каротидный атеросклероз к состояниям, при которых назначение АК обладает преимуществами [1].

■ Накопленная доказательная база по антиатеросклеротическим эффектам АК позволила европейским экспертам отнести коронарный и каротидный атеросклероз к состояниям, при которых назначение АК обладает преимуществами.



При назначении антигипертензивной терапии в современных условиях интернист должен провести тщательный анализ клинического статуса пациента с учетом постоянно совершенствующейся системы стратификации сердечно-сосудистого риска, дополнений, которые вносятся в список факторов риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний. По мере накопления данных о плеотропных эффектах отдельных классов препаратов подбор антигипертензивной терапии в конкретной клинической ситуации требует от специалиста все большего объема знаний. В современных условиях совершенствование терапии АГ прежде всего связано с индивидуализацией подходов в зависимости от клинического статуса пациента.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Метаболический синдром. В последнее время возрастает интерес врачей разных специальностей к симптомокомплексу, получившему название метаболический синдром (МС). Остаются предметом исследований и дискуссий патогенез, клинические проявления, принципы лечения МС. Сегодня распространенность МС можно считать эпидемией — этим недугом страдает от 10 до 30% западного взрослого населения. По заключению экспертов ВОЗ, распространенность метаболического синдрома в 2 раза превышает частоту сахарного диабета, а в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов роста МС на 50% [31].

■ Для терапии АГ в клинической группе пациентов с ХОБЛ препаратами выбора, безусловно, являются антагонисты кальция. Являясь периферическими вазодилататорами, они более эффективны при наличии гипоксической периферической вазоконстрикции.

Наличие МС значительно повышает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Например, риск развития ИБС повышается в 3–4 раза, смертность от ИБС в 2,5–3 раза [32, 33]. Получены данные о высоком риске внезапной смерти у асимптомных мужчин с МС [34]. Эксперты отмечают, что у больных МС риск возникновения сахарного диабета выше в 3–6 раз, а также велик риск новых случаев АГ [35, 36]. Установлена связь МС с субклиническим поражением органов-мишеней: микроальбуминурией; снижением гломерулярной фильтрации; повышением артериальной жесткости; диастолической дисфункцией ЛЖ; увеличением толщины интима-медии сонной артерии. Обнаруживается связь с некоторыми типами органических повреждений, независимо от присутствия или отсутствия АГ как компонента МС.

Метаболический синдром также тесно связан с повышением маркеров воспаления, таких как СРБ, которые могут осуществлять вклад в атерогенез и приводить к увеличению сердечно-сосудистого риска [37–39].

Согласно современным европейским и национальным рекомендациям по ведению АГ (ESH/ESC 2007, РМОАГ/ВНОК 2008) МС впервые выделен как особое состояние, а пациенты с АГ и МС отнесены в группу высокого и очень высокого риска наряду с больными, страдающими сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми или почечными заболеваниями [1, 2].

В данной клинической ситуации идеальный антигипертензивный препарат должен обладать доказанным влиянием на конечные сердечно-сосудистые точки, не иметь отрицательных метаболических эффектов, воздействовать на патогенетические звенья АГ при инсулинорезистентности и обладать целым рядом протективных эффектов (кардио-, нефро-, вазопротекция) с благоприятным воздействием на эндотелиальную функцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и фибринолиз.

После публикации результатов ряда исследований, в которых были получены данные о профилактике новых случаев сахарного диабета на фоне различных режимов антигипертензивной терапии, было положено начало дискуссии о преимуществах использования с антигипертензивной целью различных классов препаратов при МС. Так в исследовании INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) на фоне терапии нифедипином GITS в сравнении с тиазидным диуретиком регистрировалось меньше новых случаев сахарного диабета и подагры [40].

Метаболические и особенно диабетогенные эффекты различных групп антигипертензивных препаратов обсуждались в обзорной статье Opie and Scall. «Старые» (тиазидные диуретики, бета-адреноблокаторы) и «новые» (ИАПФ, антагонисты рецепторов АП, антагонисты кальция) препараты сравнивались посредством проведения метаанализа, включающего 7 крупных многоцентровых исследований (58010 пациентов). Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ₁-рецепторов редуцировали количество новых случаев диабета на 20%, а антагонисты кальция на 16%, тогда как «старые» антигипертензивные препараты значительно увеличивали количество новых случаев сахарного диабета [41].

Средствами первой линии при терапии пациентов с МС, в соответствии с рекомендациями по ведению АГ ESH/ESC 2007, являются препараты, блокирующие РААС, — ингибиторы АПФ и блокаторы АТ₁-рецепторов, так как они способны уменьшать количество вновь выявленных случаев сахарного диабета и выраженных органопротективных эффектов. В

случае, если артериальное давление не удастся контролировать при помощи монотерапии ИАПФ или БАР, можно назначить антагонисты кальция дигидропиридинового или недигидропиридинового ряда в качестве метаболически нейтральных препаратов, оказывающих благоприятные эффекты на органы-мишени [1].

В основу рекомендаций европейских экспертов (ESH/ESC 2007) легло наличие доказанных диабетогенных и дисметаболических эффектов тиазидных диуретиков: «Использование тиазидных диуретиков в качестве препаратов первой линии терапии не рекомендуется у пациентов с метаболическим синдромом». Но в связи с тем, что пациенты с МС часто имеют ожирение и соль-чувствительную АГ, небольшие дозы диуретиков можно использовать в качестве средств второй и третьей линии в комбинации (вторая, третья ступень терапии) [1].

В соответствии с европейскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (ESH/ESC 2007) «следует избегать, при отсутствии специальных показаний, назначения β -адреноблокаторов у пациентов с МС из-за побочных эффектов — новых случаев СД, снижения инсулинчувствительности, увеличения массы тела и нарушения липидного профиля». У новых β -адреноблокаторов с вазодилатационными свойствами (небиволола, карведилола) эти эффекты менее выражены или отсутствуют [1].

Применение антагонистов кальция при МС обосновано целым рядом преимуществ. Помимо высокой антигипертензивной активности, способности снижать сердечно-сосудистые осложнения, антиишемических, антиаритмических свойств, препараты этой группы метаболически нейтральны. В последнее время обсуждаются механизмы снижения инсулинорезистентности под воздействием дигидропиридиновых АК, в частности их способность корректировать эндотелиальную дисфункцию (посредством антиоксидантных механизмов). Эти механизмы лежат в основе их вазопротективных и антиатеросклеротических свойств [42].

Хроническая обструктивная болезнь легких. В современных европейских рекомендациях по ведению АГ не выделяется клинический вариант АГ в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В последних национальных рекомендациях РМОАГ/ВНОК «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» антагонисты кальция, наряду с антагонистами рецепторов к ангиотензину II, позиционируются как препараты выбора в этой клинической группе.

В настоящее время становится актуальной проблема терапии сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ. По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. ХОБЛ станет третьей ведущей причиной смертности (в настоящее время четвертая) и пятой ведущей

причиной инвалидности (в настоящее время двенадцатая) по всему миру [43]. Влияние ХОБЛ на ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания, такие как ИБС, АГ и развитие атеросклероза, не вызывает сомнений. Эпидемиологические исследования больших популяций доказали, что пациенты с ХОБЛ имеют в 2–3 раза больший риск развития кардиоваскулярной смертности [44]. В исследовании The Lung Health Study установлено, что уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) на 10% увеличивало общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую — на 28%, риск развития ИБС — на 20% [45].

Посредством различных патогенетических механизмов ХОБЛ непосредственно влияет на формирование сосудистого повреждения и акцелерацию процессов атерогенеза [46]. В настоящее время показана доминирующая роль гипоксии как основного механизма развития системной АГ у больных ХОБЛ. Гипоксия может приводить к развитию АГ разными путями, в том числе повышая симпатическую вазомоторную активность с формированием центральной вазоконстрикторной доминанты, активизируя РААС [47, 48]. Предполагается, что у больных ХОБЛ гипоксия, оказывая отрицательное влияние на функцию эндотелия, может повышать АД, являясь одной из самых главных причин активизации процессов свободно-радикального и перекисного окисления и, следовательно, развития оксидативного стресса, что, наряду с дисфункцией эндотелия, по мнению многих исследователей, является связывающим звеном между ХОБЛ и АГ. Кроме того, одно из ведущих мест в патогенезе ХОБЛ принадлежит хроническому воспалению, инициация и поддержание которого опосредованно усиливает образование свободных радикалов с увеличением эндотелийповреждающих стимулов. Таким образом, запускается патологический порочный круг, основными звеньями которого являются: системная гипоксия, хроническое системное воспаление, повреждение эндотелия сосудов, активация оксидативного стресса [10].

Для терапии АГ в этой клинической группе препаратами выбора, безусловно, являются антагонисты кальция. Являясь периферическими вазодилататорами, они более эффективны при наличии гипоксической периферической вазоконстрикции [17]. Перспективным оказалось применение АК в коррекции нарушений легочной гемодинамики у больных ХОБЛ, с учетом вазодилатирующего эффекта, оказываемого ими на сосуды малого круга кровообращения. Особенно они эффективны при обострении легочного процесса, когда степень гипоксемии особенно выражена. Сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секреторная активность слизистых желез бронхиального дерева, высвобождение биологически активных веществ — все это кальцийзависимые

процессы. АК могут благоприятно воздействовать на такие патологические звенья бронхиальной обструкции, как бронхоспазм, гиперсекрецию слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов. Также отмечено, что АК могут использоваться при так называемой «астме физического усилия». Преимущества АК при лечении АГ у больных ХОБЛ заключаются не только в благоприятном воздействии на легочную гемодинамику с уменьшением легочной гипертензии и дисфункции правых отделов сердца, но и в наличии мембраностабилизирующих эффектов с релаксацией гладкой мускулатуры бронхов [18].

Особое значение в данной клинической группе, ввиду выраженного сосудистого повреждения на фоне хронического воспаления низкой градации и гипоксии, приобретают вышеописанные эндотелийрегулирующие и антиоксидантные эффекты АК.

Дополнительные свойства этого класса препаратов дают основание говорить о преимуществах использования АК для лечения АГ у больных ХОБЛ. Для терапии ХОБЛ могут с успехом использоваться антагонисты кальция 3-го поколения: амлодипин (норваск, нормодипин, стамло М), лацидипин (лаципил), обладающие длительным действием и минимальным влиянием на частоту сердечных сокращений в сравнении с препаратами 2-го и 1-го поколений. С целью достижения пульсурежающего эффекта при необходимости могут назначаться препараты группы верапамила (изоптин SR, финоптин) и дилтиазема.

В нашей клинике было проведено местное, открытое несравнительное исследование для оценки эффективности АК при АГ у больных ХОБЛ, цель которого заключалась в изучении влияния антигипертензивной терапии препаратом стамло М (амлодипина малеат, компания «Д-р Редди'с», Индия) на морфофункциональные параметры сердца, степень системного воспаления, оксидативный стресс у пациентов с АГ на фоне ХОБЛ. Было обследовано 20 пациентов с ХОБЛ II—III стадии (GOLD 2006) в период ремиссии, страдающих АГ 1-й и 2-й степени, определяемой в соответствии с общепринятой классификацией уровней АД (ESH 2007, РМОАГ/ВНОК 2008). Средний возраст больных составил $63,4 \pm 7,4$ лет. В качестве антигипертензивной терапии на протяжении 12 недель пациенты получали препарат стамло М в дозе 5—10 мг.

На фоне лечения все больные по данным СМАД достигли целевых цифр АД. Увеличение дозы препарата до 10 мг/сут потребовалось у 50% пациентов. Побочных эффектов в процессе терапии не наблюдалось. Было продемонстрировано благоприятное влияние препарата на суточный профиль АД с коррекцией патологических типов СПАД. В процессе терапии произошла полная коррекция типа night-reakers с увеличением количества пациентов с физиологическим ночным снижением АД до 62%. Полу-

ченная положительная недостоверная динамика показателей бронхиальной проходимости (индекс Тиффно $-5,3\%$), вероятнее всего, была обусловлена не прямыми бронходилатирующими эффектами препарата, а улучшением гемодинамики малого круга кровообращения в процессе терапии, что доказывает безопасность и хорошую переносимость изучаемого препарата у пациентов с ХОБЛ и АГ.

В ходе исследования была зарегистрирована статистически значимая динамика для показателей диастолической функции правого и левого желудочков (ПЖ, ЛЖ). Так, показатель VE/VA ПЖ увеличился на $14,3\%$ ($p < 0,05$), а VE/VA ЛЖ — на $28,7\%$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии кардиопротективных эффектов препарата. Объемные показатели и величины контрактильной функции значимо не изменились.

Снижение в процессе лечения на фоне стамло М показателя СРБ на $17,2\%$ ($p < 0,05$) у пациентов с АГ и ХОБЛ свидетельствует о наличии косвенных противовоспалительных эффектов препарата с подавлением эндотелийповреждающих стимулов. Было отмечено существенное снижение содержания продуктов перекисного окисления липидов — ацилгидроперекисей в сыворотке крови на 14% ($p < 0,01$) на фоне проведения антигипертензивной терапии, однако значения не достигли уровня условной «нормы». Этот факт демонстрирует косвенные антиоксидантные эффекты исследуемого препарата.

Необходимо отметить, что наиболее значимым результатом проведенной работы являются полученные данные о плеотропных противовоспалительных, косвенных антиоксидантных эффектах исследуемого препарата, которые в условиях выраженной активации свободно-радикального окисления и системного воспаления у пациентов с ХОБЛ могут играть роль в торможении сосудистого повреждения и, возможно, сердечно-сосудистых исходов. В условиях отсутствия данных многоцентровых рандомизированных клинических исследований в этой клинической группе важно проводить местные исследования у пациентов АГ и ХОБЛ.

В настоящее время подведен итог многолетней дискуссии об эффективности и безопасности антагонистов кальция. В ходе проведения многочисленных рандомизированных клинических исследований доказано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии этими препаратами. Антагонисты кальция обладают целым рядом преимуществ, обосновывающих их применение в различных клинических ситуациях.



*Список литературы вы можете
запросить в редакции.*