

Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия: новые возможности применения антагонистов кальция

👁 Н.Ю. Карпова¹, М.А. Рашид²

¹ Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Лечебного факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Городская клиническая больница № 55 Департамента здравоохранения г. Москвы

Статья посвящена обсуждению общих клинических, патогенетических и эпидемиологических аспектов артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Отдельно обсуждается роль новых представителей антагонистов кальция (гастроинтестинальная терапевтическая система) в лечении данной группы пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, антагонисты кальция, гастроинтестинальная терапевтическая система.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире в 2006 г. число людей, страдающих **артериальной гипертензией** (АГ), составило 1 млрд. К 2025 г. ожидается увеличение числа больных АГ до 413 млн. в развитых странах и до 1,5 млрд. человек — в развивающихся странах. В США по данным Национального института здравоохранения более 60 млн. человек страдают АГ. В действительности это число значительно больше, поскольку данный анализ не учитывал больных с хроническими заболеваниями почек и сахарным диабетом, у которых частота встречаемости АГ значительно выше, чем в общей популяции.

Исходя из порога приемлемого **артериального давления** (АД) <140/90 мм рт. ст., предложенного в докладе Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, исследованию и лечению высокого артериального давления в США

7-го пересмотра (JNC-7), взрослые гипертоники составляют примерно четверть от всего взрослого населения. Другая четверть представлена лицами с “предгипертензией”, при которой **систолическое АД** (САД) составляет 120–139 мм рт. ст., а **диастолическое АД** (ДАД) — 80–89 мм рт. ст.

Повышение АД увеличивает риск общей смертности, в том числе от заболеваний сердца, инсульта, хронической патологии почек и сердечной недостаточности. Наряду с этим у лиц с АГ увеличивается частота нефатальных сердечно-сосудистых событий. При учете популяционных особенностей можно констатировать, что АГ является причиной 27% всех сердечно-сосудистых событий у женщин и 37% — у мужчин. Около 14% инфарктов миокарда у мужчин и 30% у женщин обусловлены АГ. Также с АГ связаны 35% случаев ишемических инсультов, 39% случаев **хронической сердечной недостаточности** (ХСН) у мужчин и 59% — у женщин, а также 56% случаев хронических поражений почек.

Контактная информация: Карпова Нина Юрьевна, karpovany@mail.ru

В проекте Global Burden of Disease (США, 2000 г.) оценивалась вероятность развития различных заболеваний при повышении САД более 115 мм рт. ст. В целом с “неоптимальными” значениями АД можно соотнести 62% случаев ишемических инсультов, 49% — **ишемической болезни сердца (ИБС)**, 14% — других сердечно-сосудистых заболеваний. Около 12,8% всех летальных исходов, а также 4,4% всех утраченных лет жизни вследствие инвалидизации по причине сердечно-сосудистых заболеваний также обусловлены неоптимальным АД. Очевидно, что АГ является значимой причиной заболеваемости и смертности во всем мире.

Частота АГ в России у женщин составляет 40,1%, у мужчин — 37,2%. Эти значения выше, чем в развитых странах (37%), и значительно выше, чем в развивающихся странах (22,9%). С увеличением среднего возраста человеческой популяции прогнозируется неуклонный рост распространенности АГ.

В 2001 г. Правительство РФ приняло специальную программу по борьбе с АГ и ее осложнениями. Благодаря этому в 2004–2006 годах было достигнуто снижение смертности от ИБС и инсульта. В 2006 г. сохранена жизнь 23,2 тыс. больных ИБС и 31,6 тыс. больных цереброваскулярными болезнями. Однако распространенность АГ среди населения за последние 10 лет практически не изменилась и составляет 39,5%. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла до 77,9%. Принимают антигипертензивные препараты 59,4% больных АГ, из них эффективно лечатся 21,5% пациентов. В 2006 г. умерло от ИБС 602 тыс. человек, а от цереброваскулярных заболеваний — 433 тыс. Эффективность лечения за 2001–2006 годы увеличилась с 12 до 20%. Тем не менее в США максимальный уровень эффективности лечения достигал 35–40%, что отчетливо демонстрирует потенциал для развития в нашей стране.

В 2008 г. на съезде Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) были приняты **национальные рекомендации по диагностике и лечению АГ**. В основу этого документа легли рекомендации по лечению АГ Европейского общества по артериальной гипертонии и Европейского общества кардиологов (2007 г.), результаты крупных российских исследований по проблеме АГ. Цель лечения больных АГ заключается в максимальном снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), предупреждение, замедление прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний — ИБС, сахарного диабета и т.д.

Существует значимая, но непростая **связь АД и возраста**. До возраста 50 лет САД и ДАД растут параллельно. После 50 лет САД продолжает расти, в то время как ДАД начинает снижаться. В результате рост распространенности систолической АГ напрямую зависит от увеличения возраста человеческой популяции. Так, свыше половины населения США в возрасте старше 65 лет имеют изолированную систолическую АГ или комбинированную систоло-диастолическую АГ. Напротив, распространенность диастолической АГ с возрастом снижается — она выявляется менее чем у 10% лиц старше 65 лет. По данным Framingham heart study 20-летний риск развития АГ у нормотензивных лиц среднего возраста (55–65 лет) превышает 90%. Риск возникновения острых сердечно-сосудистых событий увеличивается с ростом пульсового давления.

С возрастом меняется значимость САД и ДАД в качестве предикторов риска. До 50 лет основным предиктором развития ИБС является уровень ДАД, а после

60 лет — САД. С учетом того, что распространенность АГ увеличивается с возрастом, важной проблемой здравоохранения у пожилых становится адекватный контроль систолического и пульсового АД. Однако достоверные данные о влиянии антигипертензивных препаратов на пульсовое АД отсутствуют.

Показано, что связь САД и ДАД со смертностью при ИБС не имеет порогового уровня значений АД. В метаанализе 61 исследования, включавшего 1 млн. взрослых людей, продемонстрировано, что на смертность при ИБС АД оказывает влияние в широком диапазоне значений (от 115/75 до 185/115 мм рт. ст.). В целом повышение САД на каждые 20 мм рт. ст. (или ДАД на 10 мм рт. ст.) удваивает риск фатальных коронарных событий. Абсолютный риск неблагоприятных исходов также увеличивается с возрастом: для любого значения САД риск фатальных осложнений ИБС у лиц в возрасте 80–89 лет в 16 раз выше, чем у лиц в возрасте 40–49 лет с таким же САД. В исследовании Chicago Heart Association Detection Project Industry 60% новых случаев ИБС возникло у мужчин в возрасте 18–39 лет с пограничными значениями АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) или 1-й степенью АГ. Результаты этих эпидемиологических работ послужили обоснованием для рекомендаций по снижению АД у лиц, ранее считавшихся здоровыми, при наличии высокого риска коронарных событий от причин, не связанных с АГ.

Эффекты лечения

Риск возникновения кардиоваскулярной патологии может быть существенно снижен при использовании эффективной антигипертензивной терапии. В значительной мере уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в последние 50 лет было достигнуто благодаря доступности и увеличению использования различных режимов такой терапии. В ран-

доминированных клинических исследованиях продемонстрировано быстрое уменьшение сердечно-сосудистого риска при поступательном снижении повышенного АД. К примеру, в среднем возрасте снижение САД на каждые 10 мм рт. ст. (или ДАД на 5 мм рт. ст.) приводит к снижению на 50–60% риска смерти от инсульта и на 40–50% — от ИБС и других сосудистых причин. Подобные результаты (с незначительными вариациями) были получены и в старшей возрастной группе. Однако у лиц старше 85 лет связь между повышенным АД и смертностью не столь выражена, а снижение АД у них уменьшает смертность от инсульта, но не влияет на смертность от других причин (включая коронарную).

В ряде исследований, включая HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), SAVE (Survival And Ventricular Enlargement), EUROPA (EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) установлено положительное влияние применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) на сердечно-сосудистые исходы у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистого заболевания (как с наличием АГ, так и без АГ). В то же время результаты лечения лиц с пограничной АГ (АД 130–139/80–90 мм рт. ст.) пока единичны.

Взаимодействие факторов риска

Результаты Фремингемского исследования продемонстрировали взаимосвязь различных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний между собой, в частности АГ, дислипидемии, дисгликемии, курения и гипертрофии миокарда левого желудочка сердца (ГМЛЖ). Эти 5 факторов являются наиболее важными обратимыми детерминантами сердечно-сосудистого риска, каждый из которых обладает собственным прогностически неблагоприятным влиянием. В то же время при сочетании этих факторов наблюдается не аддитивное, а

многократное увеличение риска. Это обусловило целесообразность снизить порог АД, при котором показано начало антигипертензивной терапии у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (что отражено в алгоритмах ряда национальных медицинских ассоциаций, в том числе “диабетической”, “почечной” и JNC-7). Для указанной категории пациентов пороговые значения АД были снижены до 130/80 мм рт. ст. В последующем эти положения легли в основу Европейских и Российских рекомендаций по лечению АГ.

Выявлена корреляционная зависимость между уровнем АД и массой тела, причем оба фактора являются значимыми предикторами развития ИБС. АГ и абдоминальное ожирение служат компонентами более обширной группы сердечно-сосудистых факторов риска, известной как **метаболический синдром**, который также включает в себя особый тип дислипидемии (высокий уровень триглицеридов и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности) и дисгликемию.

Общие патогенетические механизмы АГ и ИБС

Такие феномены, как диффузный атериосклероз при АГ, атероматозное поражение эпикардиальных артерий при ИБС, ремоделирование коронарных артерий среднего и мелкого калибра, имеют общую патогенетическую основу. Предупреждение и коррекция этих процессов является главной целью лечения АГ, ИБС и “ишемической” сердечной недостаточности.

Среди **физических факторов**, определяющих нарушения гемодинамики при АГ и ИБС, наиболее часто упоминаются повышение импеданса выхода (сопротивления изгнанию крови) миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца, увеличение напряжения стенки ЛЖ, ГМЛЖ, уменьшение коронарного резерва, непропорционально высокий импеданс аорты (сопротивление растяже-

нию потоком). Длительно существующая АГ (как и физиологическое старение) способствует истончению и фрагментации эластина, что наряду с усилением накопления коллагена способствует увеличению эффективной жесткости сосудов. Также установлено, что САД не является постоянной величиной по ходу артериального русла, а его повышение в основном обусловлено увеличением давления отраженной волны потока крови (которое, в свою очередь, увеличивается с возрастом и усилением выраженности структурных изменений в артериях). Дополнительным фактором является эндотелиальная дисфункция, которая усугубляет ригидность артерий у лиц с изолированной систолической АГ.

Среди **гуморальных факторов**, общих для АГ и ИБС, особое внимание уделяется изучению окислительного стресса, приводящего к потере эндотелием сосудов собственной сосудорасширяющей способности. Вместе с тем активные формы кислорода стимулируют высвобождение цитокинов и молекул адгезии, что способствует фиксации лейкоцитов к сосудистой стенке и развитию тромбозов и последующей окклюзии сосудов. Другими гуморальными нарушениями, встречающимися как при АГ, так и при ИБС, являются активация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижение выработки и/или активности физиологических вазодилататоров (оксид азота, простациклин, натрийуретические пептиды), увеличение экспрессии факторов роста и воспалительных цитокинов.

Подходы к терапии АГ

Много лет основой терапии АГ являлся “**Бирмингемский квадрат**”: ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы, тиазидные диуретики и антагонисты кальция.

Антагонисты кальция (АК) используются в лечении сердечно-сосудистых заболева-

Классификация антагонистов кальция, используемых для лечения АГ (по Т. Тоуо-Ока и W. Nayler, 1996, с изменениями)

Группа (тканевая селективность)	Первое поколение	Второе поколение		Третье поколение
		новые лекарственные формы* (Ia)	новые химические соединения (Ib)	
Дигидропиридины (артерии > сердце)	Нифедипин	Нифедипин-GITS	Бенидипин	Амлодипин
		Исрадипин-SR	Исрадипин	Лацидипин
		Никардипин-ER	Манидипин	Лерканидипин
		Нисолдипин-ER	Никардипин	
		Фелодипин-ER	Нилвадипин	
			Нимодипин	
Бензотиазепины (артерии = сердце)	Дилтиазем	Дилтиазем-SR	Клентиазем	
Фенилалкиламины (артерии < сердце)	Верапамил	Верапамил-SR	Анипамил	
			Галлопамил	

* ER, GITS, SR – обозначения различных ретардных форм АК.

ний более 40 лет. Первый АК верапамил был разрешен для клинического применения в ФРГ в 1963 г. В конце 1960-х—начале 1970-х годов в клиническую практику были внедрены другие АК, наибольшую популярность среди которых получили нифедипин и дилтиазем. В последующие годы было синтезировано несколько десятков химических соединений со свойствами АК.

Клиническое применение получили в основном АК L-типа, которые по химической структуре относятся к одной из трех групп: производные фенилалкиламина (верапамил и др.), производные бензотиазепина (дилтиазем и др.) и производные дигидропиридина (нифедипин и др.). Каждая из этих трех групп в соответствии с особенностями фармакокинетики была разделена на три поколения. Впервые такое **подразделение АК L-типа** было предложено Т. Тоуо-Ока и W. Nayler на основании ряда фармакодинамических и фармакокинетических критериев:

- продолжительность действия или частота приема доз, которые определяются

скоростью связывания препарата с рецепторами, периодом полувыведения из плазмы и объемом распределения;

- частота и выраженность нежелательных эффектов, которые обусловлены быстрой вазодилатацией и зависят от времени, необходимого для достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови, соотношения между максимальной и минимальной концентрациями и особенностей связывания с рецепторами;
- отрицательный ино- и хронотропный эффект, а также замедление атриовентрикулярной проводимости, которые определяются тканевой селективностью препаратов и могут предрасполагать соответственно к развитию сердечной недостаточности, синусовой брадикардии и поперечной блокады сердца;
- предсказуемость реакции на препарат, которая зависит от его биодоступности, объема распределения и соотношения между максимальной и минимальной концентрациями в плазме крови.

Безопасными для длительной терапии считаются лишь АК II и III поколений. АК II поколения отличаются от своих предшественников улучшенным фармакологическим профилем и более высокой селективностью. Т. Тоуо-Ока и W. Nayler подразделяют их на две подгруппы — Па и Pb. К первой подгруппе относятся ретардные формы АК I поколения, ко второй — препараты с иной химической структурой (таблица).

АК подгруппы Па оказывают продолжительное терапевтическое действие за счет сочетания замедленного достижения максимальной концентрации препарата и длительного периода полувыведения из плазмы крови. Как правило, ретардные формы АК лучше переносятся, чем препараты I поколения, и реже вызывают нежелательные эффекты, связанные с вазодилатацией, благодаря замедлению достижения максимальной концентрации в плазме крови.

Согласно рекомендациям ВНОК (2008 г.) при выборе антигипертензивного препарата необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития нежелательных влияний и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации. **АК считаются оптимальными в следующих клинических ситуациях:**

- ГМЛЖ;
- бессимптомный атеросклероз;
- перенесенный инсульт;
- перенесенный инфаркт миокарда;
- заболевания периферических артерий;
- изолированная систолическая АГ;
- метаболический синдром;
- беременность (III триместр).

Клиническое применение АК у пациентов с АГ и ИБС

Особое внимание уделяется изучению роли кальция в генезе гемодинамических нарушений при АГ и ИБС. Ионы кальция поступают в гладкомышечные клетки сосу-

дов, кардиомиоциты и пейсмейкерные клетки через вольтажзависимые кальциевые каналы L- и T-типов. В гладкой мускулатуре сосудов преобладают каналы L-типа, нередко описываемые как длительнодействующие или медленно активирующиеся. Данные каналы обеспечивают достаточное поступление кальция в клетку извне, что стимулирует высвобождение саркоплазматическим ретикуломом эндогенного кальция.

АК из группы **дигидропиридина** обладают тропизмом к общим локусам α_1 -субъединиц каналов L-типа. Данная группа препаратов обладает высокой сосудистой селективностью, в том числе и к коронарным артериям, где они индуцируют вазодилатацию. Представители группы дилтиазема и верапамила связываются с другими локусами L-каналов, обладают меньшей селективностью в отношении сосудов, характеризуются отрицательным хроно- и дромотропным действием на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы, а также отрицательным инотропным влиянием на кардиомиоциты. Этим обусловлено преимущественное применение для лечения АГ и стенокардии именно дигидропиридиновых АК. Антиангинальные эффекты дигидропиридиновых АК обусловлены снижением постнагрузки на миокард ЛЖ и систолического АД, а также вазодилатацией коронарных артерий. Дополнительные преимущества применения АК имеет при стенокардии, обусловленной спазмом коронарных артерий, — вариантной стенокардии Принцметала или “холодовой” стенокардии.

В исследовании ALLHAT (the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) была показана одинаковая эффективность дигидропиридиновых АК, ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков в первичной профилактике острых сердечно-сосудистых событий. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) АК

превосходили по данному показателю β -адреноблокаторы (атенолол). Однако для вторичной профилактики АК не рекомендуются, поскольку отсутствуют убедительные данные об их способности предотвращать дилатацию ЛЖ и развитие ХСН. Согласно заключению экспертов Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации кардиологов (АСС/АНА) риск возникновения острых сердечно-сосудистых событий определяется в большей степени исходным уровнем АД, а не свойствами антигипертензивного препарата, что позволяет включать АК в ряд препаратов первой линии (наряду с ингибиторами АПФ и тиазидными диуретиками) для лечения АГ (уровень доказательности А).

Помимо выраженного антигипертензивного эффекта **АК обладают рядом дополнительных свойств:**

- способствуют обратному развитию ГМЛЖ, являющейся независимым фактором риска возникновения ХСН, ИБС и нарушений ритма;
- обладают нефропротективным эффектом, приостанавливая поражение почек при АГ;
- не вызывают отрицательных метаболических эффектов.

У больных ИБС и АГ антагонисты кальция показаны в следующих ситуациях:

- в качестве препаратов первой линии при вариантной стенокардии (дигидропиридины);
- после перенесенного инфаркта миокарда — в тех случаях, когда противопоказаны β -адреноблокаторы или при развитии их нежелательных эффектов, что диктует необходимость применения пролонгированных форм АК;
- у больных с сопутствующей стенокардией, когда противопоказаны β -адреноблокаторы или при развитии их нежелательных эффектов (рекомендуется применение АК II и III поколений);

- у больных со стенокардией при сохраняющихся приступах на фоне терапии β -адреноблокаторами показана их комбинация с пролонгированными дигидропиридинами.

Несколько лет назад появились многочисленные сообщения о **неблагоприятных эффектах АК** — дигидропиридиновых производных I поколения (короткодействующие нифедипины) при длительном применении у больных ИБС, АГ и ХСН. В частности, короткодействующий нифедипин вызывал ухудшение течения нестабильной стенокардии и ХСН, а также повышал риск возникновения инфаркта миокарда и смертность от него в течение первых 2 нед. Метаанализ 16 контролируемых клинических исследований выявил увеличение смертности у больных ИБС при приеме высоких доз нифедипина (более 60 мг в сутки), что объяснялось рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы. В то же время для представителей АК II и III поколений таких данных не получено.

Новые лекарственные формы АК

Среди АК подкласса IIa появились препараты с особыми лекарственными формами. Одним из них является **ОСМО-Адалат** (Bayer Schering Pharma) — оригинальный нифедипин в форме **гастроинтестинальной терапевтической системы** (ГИТС), что принципиально отличает его от нифедипина короткого действия. ГИТС была разработана для обеспечения контролируемого высвобождения и постепенного начала действия нифедипина, которое предотвращает опосредованную барорецепторами активацию симпатической нервной системы и тахикардию, что типично для препаратов с быстрым высвобождением нифедипина.

Нифедипин ГИТС (ОСМО-Адалат) выпускается в виде таблетки, наружной оболочкой которой служит особая полупроницаемая для воды мембрана. Внутри полость

таблетки разделена эластичной пленкой на две изолированные друг от друга камеры: нижняя заполнена гиперосмолярным полимером, а верхняя — гранулированным нифедипином. Над верхней камерой имеется маленькое отверстие для выхода нифедипина, выполненное лазером. При попадании таблетки в водную среду вода начинает проникать через полупроницаемую мембрану внутрь таблетки, причем скорость входа молекул воды постоянна и полностью контролируется свойствами наружной мембраны — ключевым компонентом ГИТС. Гидрофильный полимер связывает поступающие молекулы воды и при этом увеличивается в объеме, выталкивая нифедипин через отверстие с постоянной скоростью, равной скорости поступления воды. Количество содержащегося в таблетке нифедипина рассчитано на непрерывное высвобождение в течение 22 ч (таблетки с дозами 30 и 60 мг имеют разную площадь поверхности полупроницаемой мембраны и поперечное сечение). ГИТС надежно обеспечивает постоянную концентрацию нифедипина в плазме крови на протяжении 24 ч независимо от приема пищи и ее состава.

На сегодняшний день ОСМО-Адалат — единственный в России препарат нифедипина с подобной формой высвобождения. Такая длительнодействующая форма для однократного приема в сутки улучшает комплаинс пациентов с АГ. Важно отметить, что скорость высвобождения нифедипина из таблетки ОСМО-Адалата не зависит от pH желудочного содержимого и моторики желудочно-кишечного тракта. Таким образом, сопутствующие заболевания желудка и кишечника не влияют на эффективность и безопасность препарата.

ОСМО-Адалат назначают внутрь при хронической стабильной стенокардии (стенокардии напряжения) и при артериальной гипертензии по 30–60 мг в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до

120 мг один раз в сутки. Терапию рекомендуется начинать с дозы 30 мг в сутки.

Наибольшее количество клинических данных по эффективности ОСМО-Адалата (нифедипина ГИТС) накоплено у пациентов с ИБС и АГ. Известно, что наличие атеросклеротической бляшки, так же как и утолщение стенки коронарных артерий, ассоциируется с повышенным риском острых сердечно-сосудистых событий. В исследовании INTACT (International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy) показано, что применение нифедипина ГИТС в сравнении с плацебо ассоциируется с меньшей частотой появления новых атеросклеротических поражений (окклюзий или стенозов >20% от диаметра) в течение 3-летнего периода наблюдения. Во многом это объясняется участием кальция в патогенезе атеросклероза. В частности, уже на стадии “жировых полосок” (I стадия атеросклероза по ВОЗ) содержание кальция в стенках сосудов в 13 раз выше, чем в нормальных артериях, а при выраженном атеросклерозе (III стадия по ВОЗ) — в 80 раз. В исследовании JMIS (Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases) при использовании количественной коронарной ангиографии показано, что применение нифедипина ГИТС ассоциировалось с увеличением минимального эффективного диаметра просвета коронарных сосудов как при выраженном, так и при умеренном коронаросклерозе. В исследовании INSIGHT применение нифедипина ГИТС в течение 4 лет, в отличие от диуретической терапии, сопровождалось уменьшением толщины комплекса интима—медиа и предотвращало утолщение стенки сонных артерий.

Ряд факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза, являются кальцийзависимыми — это проницаемость эндотелия, активация и адгезия тромбоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и клеток соединительной ткани. Вероятно, АК способны влиять на каждый

из указанных факторов. Наряду с этим показано, что выраженность кальцификации коронарных сосудов определяет тяжесть коронарного атеросклероза вне зависимости от возраста пациентов. В уже упомянутом исследовании INSIGHT с помощью дуплексной спиральной компьютерной томографии было подтверждено, что применение нифедипина ГИТС в течение 3 лет достоверно замедляло прогрессирование кальцификации коронарных сосудов, что могло быть обусловлено замедлением прогрессирования атеросклероза. Полученные результаты оказались применимы к пациентам со стабильной стенокардией, но не к больным с острым коронарным синдромом, у которых содержание кальция в “ранних” бляшках было существенно ниже.

В исследовании PRESERVE (Prospective Randomized Enalapril Study Evaluation Regression of Ventricular Enlargement) изучалось влияние эналаприла и нифедипина ГИТС на степень регресса ГМЛЖ, имеющую важную прогностическую значимость. Оба препарата достоверно и в равной степени способствовали уменьшению толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ, причем эта динамика была максимально выражена в течение первых 24 нед наблюдения.

Влияние ОСМО-Адалата на эндотелиальную дисфункцию коронарных сосудов изучали в исследованиях ENCORE-I и ENCORE-II. Применение ОСМО-Адалата уменьшало выраженность ацетилхолин-индуцированной коронарной вазоконстрикции.

В исследовании ACTION (A Coronary Disease Trial Investigation Outcome with Nifedipine GITS) оценивались долгосрочная эффективность и безопасность использования нифедипина ГИТС (ОСМО-Адалата) у больных со стабильной стенокардией. Выявлено уменьшение частоты возникновения новых случаев ХСН (на 29%), а также потребности в аортокоронарном

шунтировании (на 11%) и ангиопластике (на 9%). Частота возникновения инсульта снижалась на 28% при наличии АГ и на 27% у нормотоников. Дополнительное применение нифедипина ГИТС (наряду с другими антиангинальными препаратами) не оказывало влияния на общую и кардиоваскулярную смертность, не увеличивало частоту возникновения инфаркта миокарда и не изменяло потребность в периферической реваскуляризации.

Нежелательные эффекты при применении ОСМО-Адалата отмечаются редко, как правило в течение первых недель лечения. Возможны периферические отеки (не связанные с ХСН) — в 3,6–13% случаев, головная боль (1,1–12%), головокружения (8%), покраснение лица (4,3%) и сердцебиение (2,5%).

Таким образом, длительнодействующая форма нифедипина ГИТС (ОСМО-Адалат) является эффективным антигипертензивным и антиангинальным препаратом. При АГ ОСМО-Адалат сравним по эффективности с другими антигипертензивными препаратами основных классов и может назначаться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Дополнительными преимуществами нифедипина ГИТС являются антиатерогенный и нефропротективный эффекты, а также способность уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции и способствовать регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка. Всё это способствует снижению потребности в проведении инвазивных методов лечения и улучшает прогноз и качество жизни пациентов с артериальной гипертензией и ИБС.

Рекомендуемая литература

Преображенский Д.В., Вышинская И.Д., Патарая С.А., Скорик А.В. Антагонист кальция 3 поколения амлодипин: особенности клинической фармакологии и терапевтическое применение // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 11. С. 1524–1531.

Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2008 г. <http://www.cardiosite.ru/recommendations/article.asp?id=5491>

Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Рос. кардиол. журн. 2006. № 4. С. 45–50.

Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: AHA scientific statement // Circulation. 2008. V. 117. P. e510–e526.

Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // JAMA. 2003. V. 289. P. 2560–2572.

Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // Lancet. 2005. V. 365. P. 217–223.

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. V. 361. P. 1903–1913.

Neal B., MacMahon S., Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results

of prospectively designed overviews of randomized trials // Lancet. 2000. V. 356. P. 1955–1964.

Ong K.L., Cheung B.M., Man Y.B. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004 // Hypertension. 2007. V. 49. P. 69–75.

Summary of the 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension // Vasc. Health Risk Manag. 2007. V. 6. № 3. P. 783–795.

Toyono-Oka T., Nayler W.G. Third generation calcium entry blockers // Blood Pressure. 1996. V. 5. P. 206–208.

Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease. AHA scientific statement // Circulation. 2007. V. 15. P. 2761–2788.

Ueng K.-C., Lin M.C., Chan K.C., Linn C.S. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system: an overview of its antiatherosclerotic effects // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2007. V. 3. № 5. P. 769–780.

van Bommel T., Gussekloo J., Westendorp R., Blauw G.J. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years // J. Hypertens. 2006. V. 24. P. 287–292.

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. V. 364. P. 937–952.

Coronary Heart Disease and Hypertension: New Possibilities for Calcium Channel Blockers

N.Yu. Karpova and M.A. Rashyd

The article deals with common aspects of epidemiology, pathogenesis, clinical features of arterial hypertension and coronary heart disease. Special attention was paid to the role of new calcium channel blockers (gastrointestinal therapeutic system) in management these patients.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, calcium channel blockers, gastrointestinal therapeutic system.