

Комбинация дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении больных артериальной гипертонией и сопутствующей ишемической болезнью сердца: эффективность и безопасность

Б.Г. Искендеров, Т.В. Лохина, Л.Ф. Бурмистрова, Л.В. Казанцева, С.Р. Богданова

Пензенский институт усовершенствования врачей. Пенза, Россия

Combination of dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium antagonists in patients with arterial hypertension and coronary heart disease: efficacy and safety

B.G. Iskanderov, T.V. Lokhina, L.F. Burmistrova, L.V. Kazantseva, S.R. Bogdanova

Penza Institute for Continuous Medical Education. Penza, Russia

Цель. Изучить антигипертензивное и антиишемическое влияния на структурно-функциональное состояние сердца, оценить безопасность комбинированной терапии антагонистами кальция (АК) дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда.

Материал и методы. Обследован 31 больной артериальной гипертонией II-III стадии, II степени (ВНОК, 2001) и сопутствующей ишемической болезнью сердца с приступами стенокардии напряжения II-III функциональных классов. Использовали результаты суточного мониторинга артериального давления (АД) и электрокардиограммы, доплер-эхокардиографии. Проводилась комбинированная терапия амлодипином и верапамилом ретард в течение 24 недель.

Результаты. На фоне терапии у 77,4% больных наблюдали полный антигипертензивный эффект ($AD < 140/90$ мм рт.ст.) и у 22,6% — частичный (снижение диастолического АД на 10 мм рт.ст.). Индекс массы миокарда левого желудочка уменьшился в среднем на $24,9 \pm 2,3$ г/м² ($p < 0,01$) и улучшилась диастолическая функция: соотношение скорости потока в фазу раннего и позднего наполнения увеличилось на 10,3% ($p < 0,05$); время изоволюмического расслабления уменьшилось на 13,6% ($p < 0,01$); сократилась глубина максимальной депрессии сегмента ST с $2,3 \pm 0,2$ до $1,5 \pm 0,1$ мм, продолжительность и частота безболевой ишемии миокарда. Частота побочных действий препаратов по сравнению с монотерапией была в 1,5-4 раза меньше.

Заключение. Комбинация дигидропиридиновых и недигидропиридиновых АК обладает достаточно высоким антигипертензивным и антиишемическим действиями, а также кардиопротективным действием и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антагонисты кальция, верапамил ретард, амлодипин.

Aim. To study antihypertensive and anti-ischemic effects on structural and functional heart status, and assess treatment safety for combination of dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium antagonists (CA).

Material and methods. The authors examined 31 patients with Stage II-III, level II arterial hypertension (AH) (Society of Cardiology of the Russian Federation, 2001), and coronary heart disease (CHD), effort angina, Functional Class (FC) II-III. Twenty-four-hour electrocardiography (ECG) and blood pressure (BP) monitoring, Doppler echocardiography (EchoCG) were performed. Combined therapy with amlodipine and verapamil retard lasted for 24 weeks.

Results. During the treatment, in 77.4% of the patients, complete antihypertensive effect ($BP < 140/90$ mm Hg) was observed; in 22.6%, this effect was partial (diastolic BP decrease by 10 mm Hg). Mean decrease in left ventricular myocardial mass index was 24.9 ± 2.3 g/m² ($p < 0.01$). Diastolic function improved: early and late flow velocity ratio (E/A) increased by 10.3% ($p < 0.05$); isovolumic relaxation time reduced by 13.6% ($p < 0.01$). Maximal depth of ST segment depression decreased from 2.3 ± 0.2 to 1.5 ± 0.1 mm. Duration and frequency of painless myocardial ischemia decreased, too. Adverse effect rate was by 1.5-4 times lower than for monotherapy.

Conclusion. Combination of dihydropyridine and non-dihydropyridine CA demonstrated its antihypertensive, anti-ischemic, and cardioprotective effects, and was well tolerated.

Key words: Arterial hypertension, calcium antagonists, verapamil retard, amlodipin.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (8412) 45-15-91

e-mail: giuv@sura.ru

Более 40 лет антагонисты кальция (АК) занимают одно из ведущих мест в терапии различных сердечно-сосудистых заболеваний [1,2]. Несмотря на одинаковый механизм действия — блокирование медленных кальциевых L-каналов мембран клеток, АК различаются по химической структуре и селективности воздействия на отделы сердечно-сосудистой системы: дигидропиридины обладают преимущественно вазоселективностью; недигидропиридины — производные фенилалкиламина и бензотиазепина, отличаются высокой кардиоселективностью [2,3]. Известно, что дигидропиридины, вызывая периферическую вазодилатацию, рефлекторно стимулируют симпатический отдел вегетативной нервной системы и учащают частоту сердечных сокращений (ЧСС), а недигидропиридины, наоборот, снижают уровень катехоламинов в крови в покое, при физической нагрузке и обладают пульс-урежающим эффектом [4]. Таким образом, у разных классов АК точки приложения действия и, соответственно фармакологические эффекты, а также характер побочных действий различаются. Поэтому гетерогенность механизмов действия АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда может служить предпосылкой для их комбинированного применения в лечении кардиологических больных [5].

В недавно завершившемся, крупном, многоцентровом, клиническом исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) с участием > 33 тыс. пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и наличием факторов риска, еще раз была доказана отдаленная эффективность и безопасность АК [6]. В плацебо-контролируемых, клинических исследованиях АК достоверно уменьшали риск сердечно-сосудистых осложнений на 28%, инсульта (МИ) на 39% и сердечно-сосудистой смертности на 28%, что сопоставимо с результатами клинических исследований β -адреноблокаторов или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [7,8].

В мета-анализе рандомизированных, клинических исследований, посвященных изучению частоты неблагоприятных исходов АГ в связи с фармакодинамическими различиями АК, разницы между АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда не было установлено [4,9]. Обнаружено, что АК наравне с ИАПФ

оказывают достоверно кардиопротективное действие, которое дополняется антиишемическим и антиангинальным эффектами [7,10].

Необходимость комбинированной терапии для достижения целевого уровня артериального давления (АД) показана у 60-80% больных [5,7]. Несмотря на то, что среди двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных препаратов, рекомендуемых комитетом Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов, отсутствует комбинация АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда [1], некоторые специалисты высказываются о необходимости проведения исследований с целью уточнения клинической эффективности и переносимости такой комбинации [5,12].

Цель исследования — изучение антигипертензивного и антиишемического эффектов комбинированной терапии АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда и ее влияния на структурно-функциональное состояние сердца, а также оценка безопасности лечения у больных умеренной АГ.

Материал и методы

Открытое, рандомизированное, клиническое исследование был включен 31 больной (20 мужчин и 11 женщин) с эссенциальной АГ II-III стадии и II степени по классификации ВНОК 2001 и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС). У 23 больных диагностирована стабильная стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов и у 8 больных — III ФК. Возраст больных составил 40-62 года (средний возраст — $51,4 \pm 2,1$). Продолжительность АГ колебалась от 3 до 10 лет (в среднем $5,2 \pm 0,4$). Сахарный диабет 2 типа (компенсированное течение) диагностирован у 19,4% больных, избыточная масса тела (МТ) или ожирение — у 32,3%. Необходимым условием включения в исследование являлось наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая в 48,4% случаев имела концентрический и в 51,6% случаев — эксцентрический типы. Исходно в состоянии покоя ЧСС была >65 уд/мин (в среднем $72,5 \pm 2,1$).

Все больные получали комбинированную терапию амлодипином (Нормодипин®, Гедеон Рихтер А/О, Венгерская Республика) и верапамилем ретард (Изоптин® СР, Кнолл АГ, Германия). В исследование включали больных, у которых при монотерапии этими препаратами не удалось достичь целевого уровня АД. С учетом переносимости и эффективности лечения титровали дозу препаратов. В результате, у 7 (22,6%) больных была использована лечебная схема — амлодипин 10 мг/сут. + верапамил ретард 360 мг/сут.; у 17 больных (54,8%) — амлодипин 10 мг/сут. + верапамил ретард 240 мг/сут. и у 7 больных (22,6%) — верапамил ретард 240 мг/сут. + амлодипин 5 мг/сут. Общая длительность лечения — 24 недели; визиты осуществлялись на 2, 4, 12 и 24 неделях терапии. В качестве критерия оценки антигипертензивного эффекта использовалась

динамика диастолического АД (ДАД): достижение уровня ≤ 90 мм рт. ст. — полный антигипертензивный эффект; снижение ДАД ≥ 10 мм рт.ст., но не до 90 мм рт.ст. — частичный эффект.

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли с помощью прибора МнСДП-2 (Россия) в стандартном режиме. Интервалы между измерениями АД составляли 30 мин в дневное и ночное время. Вычисляли следующие параметры: средние показатели систолического АД (САД) и ДАД за сутки, день и ночь; степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД; индекс времени «нагрузки давлением» (ИВ САД, ИВ ДАД); средние значения ЧСС за сутки, день и ночь; вариабельность АД (Var АД). По данным СМАД, зафиксированы следующие типы суточного профиля АД: dipper у 38,7% больных; non-dipper у 51,6% и night-peaker у 9,7% пациентов.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) использовали аппарат Sonos-100CF («Hewlett Packard», США) в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных позициях. Определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), среднее АД (АД_{ср.}). По формуле Devereux R 1977 [13], вычисляли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и ее индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ). ГЛЖ диагностировали если ИММЛЖ превышал у мужчин 134 г/м², у женщин — 110 г/м². Диастолическую функцию ЛЖ изучали в импульсном доплеровском режиме по трансмитральному потоку крови и определяли максимальные скорости потока в фазу раннего (Е) и позднего (А) наполнения, их соотношение (Е/А) и время изоволюмического расслабления (ВИР).

СМ ЭКГ проводили с помощью системы Custo-Mega («Custo-Med», Германия). По результатам исследования оценивались следующие показатели: частота эпизодов ишемии; формы ишемии — болевая (БИМ), безболевая (ББИМ); максимальная депрессия сегмента ST; количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки; суммарная продолжительность эпизодов депрессии ST.

Критериями исключения из исследования являлись: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и/или МИ; документированные нарушения синоатриальной (СА) и атриовентрикулярной (АВ) проводимости; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) > IIА стадии и II ФК (по классификации ОССН, 2003), беременность. Исследование выполнено в соответствии с критериями GCP. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом института.

При статистической обработке использовали компьютерную программу Statistica версии 6,0 для Windows. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия-У Вилкоксона. Для корреляционного анализа применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне комбинированной терапии полный антигипертензивный эффект (нормализация

АД) отмечен у 24 больных (77,4%), частичный эффект — у 7 (22,6%). Наблюдалась положительная динамика суточных профилей АД (таблица 1): количество больных dipper (67,7%) увеличилось за счет уменьшения пациентов с типом non-dipper (32,3%) и исчезновения типа night-peaker.

Выраженность антигипертензивного эффекта лечения оценивали с учетом динамики среднесуточных величин САД и ДАД. На фоне комбинированной терапии снижение среднесуточных величин САД составило от 21 до 42 мм рт.ст. ($35,4 \pm 3,1$ мм рт.ст.; $p < 0,001$), а среднесуточных величин ДАД — от 9 до 25 мм рт.ст. ($17,2 \pm 2,4$ мм рт.ст.; $p < 0,01$). Об адекватности антигипертензивного действия свидетельствует более выраженное снижение показателей нагрузки давлением, в частности, ИВ: за сутки ИВ САД снизился в среднем в 2,27 раза ($p < 0,001$) и ИВ ДАД — в 2,09 раза ($p < 0,001$).

Динамика СНС АД в зависимости от исходного суточного профиля АД различалась. У dipper СНС САД практически не изменилась, а у 4 больных даже уменьшилась, что объясняется более выраженной антигипертензивной реакцией в дневные часы. У 14 пациентов с типом non-dipper под влиянием лечения увеличилась СНС САД в среднем на 14,6% ($p < 0,01$) и СНС ДАД — на 15,3% ($p < 0,01$). Ни у одного больного эпизодов нагрузки гипотонией не наблюдалось. Фармакодинамическим критерием продолжительности и стабильности антигипертензивного действия препаратов служит отношение конечного к пиковому снижению АД (индекс Т/Р), который у dipper составил $84 \pm 5\%$ и у non-dipper — $73 \pm 4\%$.

На фоне 6-месячной комбинированной терапии наблюдался регресс ГЛЖ (таблица 2). Достоверно уменьшилась ТЗСЛЖ в среднем на 9,4% ($p < 0,05$) и ТМЖП — на 10,0% ($p < 0,05$). Величина КДР ЛЖ сократилась в среднем на 7,7% ($p < 0,05$). В результате, ИММЛЖ уменьшился на 19–35 г/м² (в среднем на $24,9 \pm 2,3$ г/м²; $p < 0,01$) и изменилась геометрия ЛЖ. Увеличилось количество пациентов с эксцентрической ГЛЖ (61,2%) за счет уменьшения с концентрической ГЛЖ (25,9%); у 4 больных (12,9%) диагностировали концентрическое ремоделирование ЛЖ. Выявлена прямая, достоверная, корреляционная зависимость абсолютной величины снижения ИММЛЖ с исходным уровнем САД ($r = 0,68$; $p < 0,05$).

Важно отметить, что на фоне комбинированной терапии АК улучшается диастолическая

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной терапии амлодипином и верапамилом ретард ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные	На фоне терапии	Динамика Δ %
Среднесуточные:			
САД, мм рт.ст.	170,5 $\pm$ 3,2	135,1 $\pm$ 3,0***	– 20,8
ДАД, мм рт.ст.	105,5 $\pm$ 2,7	88,3 $\pm$ 2,5**	– 16,3
ИВ САД, %	80,4 $\pm$ 2,3	35,4 $\pm$ 1,2***	– 55,9
ИВ ДАД, %	85,1 $\pm$ 2,9	40,8 $\pm$ 1,7***	– 52,1
Среднедневные:			
САД, мм рт.ст.	166,2 $\pm$ 4,8	138,6 $\pm$ 3,1***	– 16,6
ДАД, мм рт.ст.	107,9 $\pm$ 3,5	92,0 $\pm$ 2,5**	– 14,7
ИВ САД, %	83,4 $\pm$ 2,6	39,3 $\pm$ 1,4***	– 52,9
ИВ ДАД, %	87,9 $\pm$ 3,0	43,6 $\pm$ 1,5***	– 50,4
Средненочные:			
САД, мм рт.ст.	141,5 $\pm$ 3,8	120,2 $\pm$ 2,9**	– 15,1
ДАД, мм рт.ст.	93,2 $\pm$ 3,1	77,8 $\pm$ 2,1**	– 16,5
ИВ САД, %	73,4 $\pm$ 2,1	33,9 $\pm$ 1,2***	– 53,8
ИВ ДАД, %	77,4 $\pm$ 2,5	35,7 $\pm$ 1,4***	– 53,9
Средняя ЧСС, уд/мин:			
сутки	72,5 $\pm$ 2,1	70,2 $\pm$ 2,3	– 2,3
день	76,5 $\pm$ 2,9	72,5 $\pm$ 3,2	– 0,5
ночь	64,0 $\pm$ 2,5	62,4 $\pm$ 3,1	– 2,5
СНС САД, %	11,0 $\pm$ 0,6	14,2 $\pm$ 0,7**	+ 29,1
СНС ДАД, %	12,6 $\pm$ 0,4	14,8 $\pm$ 0,5*	+ 17,5
Величина утреннего подъема:			
САД, мм рт.ст.	48,3 $\pm$ 1,9	35,2 $\pm$ 1,4**	– 27,1
ДАД, мм рт.ст.	20,5 $\pm$ 0,7	15,4 $\pm$ 0,5**	– 24,9

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными; Δ % – степень изменения показателя в %; (+) – прирост показателя; (–) – уменьшение его.

функция (ДФ) ЛЖ, что может быть результатом не только уменьшения ИММЛЖ, но и блокирования гиперактивирующего влияния симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем изоптином СР [2,4]. В частности, ВИР уменьшилось в среднем на 13,6% ($p < 0,01$), а соотношение Е/А увеличилось на 10,3% ($p < 0,05$).

Также отмечено улучшение систолической функции сердца: СИ увеличился в среднем на 6,9% ($p < 0,05$) на фоне достоверного снижения ОПСС в среднем на 27,6% ($p < 0,001$). Это свидетельствует о том, что периферическая вазодилатация не ухудшила кровоснабжения органов, т.к. при комбинации АК нивелируется кардиодепрессивный эффект верапамила ретард.

Практически у всех больных эпизоды БИМ сочетались с ББИМ, частота и продолжительность которой преобладала почти в 2 раза (таблица 3). До начала лечения глубина максимальной и усредненной депрессии сегмента ST в зависимости от формы ишемии миокарда не различалась.

При комбинированной терапии достоверно уменьшилась глубина депрессии сегмента ST, особенно максимальной: с $2,3 \pm 0,2$ до $1,5 \pm 0,1$ мм ($p < 0,001$). Более выраженно сократились продолжительность и частота эпизодов ББИМ. Обнаружена прямая корреляция между ИММЛЖ и величиной максимальной депрессии сегмента ST при ББИМ ($r = 0,72$; $p < 0,01$). На фоне адекватной антигипертензивной терапии значительно сократилась частота приступов стенокардии напряжения и повысилась толерантность к физической нагрузке. Важно отметить, что за период лечения ни у одного больного прогрессирования коронарной недостаточности – перехода в более высокий ФК стенокардии и/или развития острого ИМ не отмечалось.

Таким образом, кардиопротективное действие комбинированной терапии АК проявляется не только регрессом ГЛЖ, улучшением ДФ сердца, но и антиишемическим и антиангинальным эффектами. Важно, что в период наблюдения антигипертензивный эффект со-

Таблица 2

Динамика параметров ЭхоКГ на фоне комбинированной терапии амлодипином и верапамилом ретард ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные	На фоне терапии	Динамика $\Delta\%$	p
КСР, мм	32,4 $\pm$ 2,2	30,7 $\pm$ 1,9	– 5,2	> 0,05
КДР, мм	54,8 $\pm$ 3,1	50,6 $\pm$ 2,8	– 7,7	< 0,05
ТЗСЛЖ, мм	11,7 $\pm$ 0,5	10,6 $\pm$ 0,3	– 9,4	< 0,05
ТМЖП, мм	12,0 $\pm$ 0,4	10,8 $\pm$ 0,4	– 10,0	< 0,05
ФВ, %	59,7 $\pm$ 2,9	62,0 $\pm$ 3,5	+ 3,8	> 0,05
СИ, л/мин/м ²	2,77 $\pm$ 0,13	2,96 $\pm$ 0,15	+ 6,9	< 0,05
ИММЛЖ, г/м ²	170,1 $\pm$ 7,0	145,2 $\pm$ 6,3	– 14,6	< 0,01
ОТС	0,46 $\pm$ 0,02	0,44 $\pm$ 0,01	– 4,3	> 0,05
АДср., мм рт.ст.	128,4 $\pm$ 4,7	103,6 $\pm$ 73,5	– 19,3	< 0,001
ОПСС, дин • с • см ⁻⁵	2295,6 $\pm$ 67,3	1662,1 $\pm$ 55,8	– 27,6	< 0,001
Е/А	0,87 $\pm$ 0,05	0,96 $\pm$ 0,07	+ 10,3	< 0,05
ВИР, с	0,125 $\pm$ 0,011	0,108 $\pm$ 0,009	– 13,6	< 0,01

Примечание: $\Delta\%$ – степень изменения показателя в %; (+) – прирост показателя; (–) – уменьшение его.

хранился стабильно и даже в некоторых случаях усиливался, что потребовало уменьшения дозы препаратов.

Одним из основных кардиогемодинамических эффектов АК является хронотропное действие (положительное и отрицательное), которое определяет выбор препарата с учетом исходной ЧСС и характера нарушений сердечного ритма, а также может быть проявлением их побочного эффекта [3,4].

На фоне комбинированной терапии в сравнении с исходным состоянием изменения ЧСС составили от – 12 до + 5 уд/мин, она уменьшилась в среднем на 2,3% ($p > 0,05$). Эпизоды сердцебиения и тахикардии отсутствовали, бра-

дикардия диагностировалась в 1,9% случаев. Ни в одном случае провоцирования АВ и СА блокады II-III степеней не было. Замедление АВ проведения (блокада I степени), т.е. превышение фактической величины интервала PQ по сравнению с должной величиной отмечалось в 11,3% случаев.

Частота побочных действий препаратов наряду с фармакодинамическими особенностями зависит и от применяемых доз. Поэтому при комбинированной терапии с использованием меньших доз препаратов по сравнению с монотерапией частота побочных действий уменьшилась. Частота побочных эффектов, связанных с избыточной вазодилатацией – покраснение

Таблица 3

Показатели холтеровского мониторинга ЭКГ на фоне комбинированной терапии амлодипином и верапамилом ретард у больных АГ в сочетании с ИБС ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные	На фоне те-рапии	p
Глубина депрессии ST, мм:			
максимальная	2,3 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	<0,001
средняя	1,4 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,1	<0,05
Суммарная продолжительность ишемии, мин:			
ББИМ	15,6 $\pm$ 1,1	8,4 $\pm$ 0,5	<0,001
БИМ	6,7 $\pm$ 0,6	5,2 $\pm$ 0,3	<0,01
всех эпизодов	20,5 $\pm$ 1,3	10,2 $\pm$ 0,7	<0,001
Частота ББИМ, п	4,5 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,1	<0,001
Частота ангинозного приступа, п	2,3 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,1	<0,01
ЧСС во время ишемии, уд/мин:			
БИМ	112,3 $\pm$ 6,6	126,8 $\pm$ 7,1	<0,01
ББИМ	104,0 $\pm$ 5,9	120,5 $\pm$ 6,4	<0,01

лица (3,8%), отечность стоп (3,8%), головокружение (5,7%), головная боль (5,7%), на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией была в 1,5-4 раза реже. При комбинированной терапии заметное уменьшение частоты побочных действий объясняется использованием меньших доз препаратов, чем при монотерапии, а также их противоположными ритмотропными эффектами из-за чего происходит частичная нейтрализация побочных действий [4,12].

По результатам многоцентровых исследований в настоящее время недигидропиридины рассматриваются как клиническая альтернатива β -адреноблокаторам у больных АГ и сопутствующей ИБС [3,11,14]. В отличие от β -адреноблокаторов АК выгодно отличается от отсутствия бронхообструктивного эффекта и вазоконстрикторного влияния, что особенно важно у больных с окклюзионными поражениями периферических артерий, а также они не вызывают неблагоприятных метаболических на-

рушений — не влияют на содержание липидов, глюкозы и электролитов в крови. Еще одним аргументом в пользу назначения АК больным АГ является их высокая антигипертензивная активность [5,12].

Таким образом, различия фармакодинамических эффектов АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда создают предпосылки для их комбинированного использования в лечении больных АГ. Комбинация АК разных классов обладает потенцирующим антигипертензивным действием и ослабляет побочные эффекты препаратов. Учитывая дополнительные преимущества АК — антиишемический и антиангинальный эффекты, а также метаболическую нейтральность, антиатерогенное и антиаритмическое влияния, комбинации дигидропиридиновых и недигидропиридиновых производных можно рекомендовать для рациональной антигипертензивной терапии у больных умеренной АГ и сопутствующей ИБС.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial Hypertension. Guidelines Committee. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
2. Abernethy DR, Schwartz JB. Drug therapy: Calcium-Antagonists Drugs. N Engl J Med 1999; 34: 1447-57.
3. Небиеридзе Д.В. Антагонисты кальция в практике кардиолога — один класс, разные свойства. Cons med 2004; 5(Прилож): 3-6.
4. Lefrandi JD, Heitmann J, Sevre K, et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study. Am J Hypertens 2001; 14: 1083-9.
5. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Метод письмо. Москва 2004; 47с.
6. The ALLHAT Officers and Coordinations. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker is diuretic (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-97.
7. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST) JACC 1998; 32: 1228-37.
8. Rebnqvist N, Neimdaal A, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angine pectoris. The angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). Eur Heart J 1996; 17: 76-81.
9. Opie L, Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension. JACC 2002; 39: 315-22.
10. Staessen J, Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trial. Am J Hypertens 2002; 15: 85S-93.
11. Арутюнов Г.П. Недигидропиридиновые антагонисты кальция в терапии больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Кардиоваск тер профилак 2004; 2: 31-6.
12. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. Сердце 2002; 5: 228-31.
13. Devereux R, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613-8.
14. Zanchetti A, Rosei EA, Palu CD, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VASH): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998; 16: 1667-76.

Поступила 14/01-2005