

Сердечно-сосудистый континуум – прогрессирующий процесс на молекулярном и клеточном уровне, который проявляется как клиническое заболевание. Пусковыми механизмами этого процесса являются факторы риска, к которым относятся в первую очередь гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и курение. И именно на этой стадии в идеале должна начинаться работа врача с пациентом.

В реальной практике проходят месяцы, а чаще годы, прежде чем пациент попадает к врачу на стадии выраженных клинических проявлений заболевания: при развитии ишемической болезни сердца (ИБС) или сердечной недостаточности (СН). Обозначение факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в истории болезни пациента является обязательным условием работы врача. Хорошо известны такие традиционные факторы риска ССЗ, как отягощенный семейный анамнез, пожилой возраст, мужской пол, курение, низкая физическая активность, ожирение, гиперхолестеринемия, АГ и СД.

АГ – многофакторное заболевание, в связи с чем его можно считать хорошей моделью для развития персонализированной медицины. Для лечения этой патологии существует множество лекарственных препаратов, эффективность которых как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированного лечения неоднократно обсуждалась в научных публикациях. К их числу относятся диуретики, β-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), а также антагонисты кальция (АК). Каждая из этих групп лекарственных средств содержит несколько представителей с различной эффективностью и способностью оказывать побочные действия в различных популяциях больных.

Коморбидность – чрезвычайно актуальная проблема как для врачей широкого профиля (терапевтов, врачей общей практики), так и для узких специалистов. Влияние хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которая нередко сопровождается курением, и АГ на частоту возникновения клинических исходов в популяции не всегда ассоциируется непосредственно с выраженностью нарушений легочной функции и может определяться коморбидными состояниями.

Ведение пациентов с ХОБЛ и АГ, как и с другой сочетанной патологией, представляет значительные трудности как для врачей общей практики, так и для узких специалистов.

Частота АГ у больных ХОБЛ, составляющая в среднем 34,3%, свидетельствует об актуальности данной коморбидности. Ведение пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ усугубляется еще и тем, что подобная коморбидность – не единственная и может проявляться наличием другой сочетанной патологии (СД, ИБС, нефропатии и др.). Эти болезни, с одной стороны, вносят свой вклад в поддержание АГ, а с другой – требуют соответствующей коррекции в условиях имеющейся коморбидности. Именно у данной категории пациентов особенно важным для врача считается умение индивидуализировать лечение с учетом особенностей клинической ситуации.

Многочисленные и обобщенные международные и национальные рекомендации по гипотензивному лечению являются важным ориентиром, но не освобождают врача от необходимости индивидуализировать лечение с учетом особенностей больного.

Общие рекомендации по лечению больных ХОБЛ в сочетании с АГ можно определить таким образом:

- коррекция факторов, общих для ХОБЛ и АГ (курения, избыточной массы тела, низкой физической активности);
- своевременное купирование обострений ХОБЛ (бронхиальной обструкции, гипоксемии, легочной гипертензии, эритроцитоза);
- адекватная базисная терапия ХОБЛ (М-холинолитики, β₂-агонисты короткого и пролонгированного действия, пролонгированные теофиллины, ингаляционные кортикостероиды);
- стратификация факторов риска (степень АГ, поражение органов-мишеней, ассоциированные клинически значимые состояния);
- выбор гипотензивного препарата с учетом клинической ситуации;
- мониторинг за эффективностью и переносимостью назначенного гипотензивного средства;
- коррекция гипотензивной терапии в случае ее неэффективности (доза препарата, замена лекарственного средства, комбинация различных гипотензивных препаратов);

– комбинация гипотензивных препаратов с доказанной эффективностью у больных ХОБЛ (диуретики + ИАПФ, АК + ИАПФ).

Выбор гипотензивного средства у больных ХОБЛ должен базироваться на фармакодинамических и фармакокинетических свойствах препарата, а также на конкретной клинической ситуации (возрасте больного, тяжести АГ, наличии осложнений, сопутствующей патологии), нежелательных эффектах гипотензивного препарата для больного ХОБЛ.

Основным требованием к гипотензивному средству при наличии АГ у пациента с ХОБЛ является отсутствие негативного влияния на бронхиальную проходимость. Прежде всего это относится к БАБ, назначение которых больным ХОБЛ строго ограничено или противопоказано. Наряду с учетом нежелательных фармакологических эффектов гипотензивных препаратов у больных ХОБЛ следует учитывать целый ряд негипотензивных эффектов, которые могут оказаться полезными с точки зрения влияния на некоторые патогенетические механизмы прогрессирования дыхательной недостаточности и легочной гипертензии. К таким благоприятным эффектам относятся: снижение давления в легочной артерии; влияние на эндотелиальную дисфункцию; бронхолитический эффект; антиоксидантное действие; антиагрегантный эффект.

Другим требованием к гипотензивным препаратам у больных ХОБЛ является отсутствие клинически значимого гипокалиемического эффекта, поскольку гипокалиемия может негативно влиять на работу дыхательной мускулатуры, утомление которой приводит к прогрессированию дыхательной недостаточности при ХОБЛ. Риск развития гипокалиемии может наблюдаться при применении как тиазидных, так и петлевых диуретиков, что следует учитывать при выборе гипотензивного препарата (особенно у больных с наличием дыхательной недостаточности). Если диуретики все же необходимы, предпочтительнее назначать индоловое производное – индапамид. Желательно, чтобы гипотензивные препараты не взаимодействовали с различными медикаментами, назначаемыми больным ХОБЛ. Это касается прежде всего бронхолитиков, в частности β₂-агонистов, М-холинолитиков, препаратов теофиллина. Большинство гипотензивных средств не взаимодействуют с бронхолитиками, за исключением некоторых АК группы верапамила, повышающего концентрацию теофиллина в крови и увеличивающего тем самым токсичность теофиллиновых препаратов. При назначении диуретиков больным, получающим по поводу ХОБЛ β₂-агонисты короткого действия, следует иметь в виду возрастание риска развития гипокалиемии. Кроме того, ингаляционное применение β₂-агонистов, особенно в больших дозах при неконтролируемом назначении, может вызывать тахикардию и повышение артериального давления (АД). В исследовании MRC-OA (1992) изучался органопротекторный эффект диуретиков и БАБ у курящих пациентов. На фоне лечения как диуретиками, так и БАБ не было получено снижения риска развития ОНМК. Более того, частота коронарных осложнений снижалась на фоне применения диуретиков и увеличивалась на фоне применения БАБ.

Среди препаратов, применяемых у больных ХОБЛ с целью снижения АД, важное место занимают антагонисты кальция.

Отсутствие негативного влияния на бронхиальную проходимость делает АК препаратами выбора для лечения АГ у больных ХОБЛ. В то же время склонность больных ХОБЛ с наличием легочного сердца к нарушениям сердечного ритма (брадиаритмии) и проводимости (атриовентрикулярные и синоатриальные блокады) может ограничивать назначение с целью снижения АД некоторых АК (верапамила и дилтиазема).

Наряду с гипотензивными свойствами АК обладают бронходилатирующим эффектом и способностью снижать давление в легочной артерии за счет вазодилатации сосудов малого круга. Бронходилатирующий эффект доказан как для верапамила, так и для дигидропиридинов

Антагонисты кальция болезни легких

различных поколений короткого и длительного действия. В меньшей степени способностью к бронходилатации обладает дилтиазем. Кроме того, АК присуща слабая антиагрегантная активность. Большие дозы препаратов данной группы могут повышать вентиляционно-перфузионные соотношения вследствие подавления компенсаторной вазоконстрикции.

С гипотензивной целью больным ХОБЛ назначаются также ИАПФ с учетом их способности снижать давление в легочной артерии и отсутствия у препаратов данной группы негативного влияния на бронхиальную проходимость, легочную вентиляцию и перфузию. При возникновении (усилении) кашля у больных ХОБЛ на фоне лечения ИАПФ альтернативой могут быть БРА, тем более что к настоящему времени не получено данных об их неблагоприятном влиянии на функцию легких. Одним из нежелательных эффектов гипотензивных препаратов (в частности, ИАПФ) является кашель, возникающий приблизительно у 2-10% пациентов, что существенно нарушает качество жизни больных ХОБЛ, а в ряде случаев может ошибочно расцениваться как обострение легочного заболевания. Вместе с тем назначение ИАПФ пациентам с ХОБЛ оправдано не только их гипотензивным эффектом, но и способностью снижать давление в легочной артерии.

Рекомендованные для лечения обострений ХОБЛ ингаляционные кортикостероиды оказывают негативное влияние на углеводный обмен, прогрессирование АГ, способствуют интенсификации остеопороза и прогрессирования миопатии, с чем и связана необходимость их краткосрочного использования.

Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) является важным показателем состояния сосудистой стенки при АГ. Сравнение различных режимов антигипертензивной терапии показало отсутствие различий во влиянии ИАПФ и тиазидного диуретика и более выраженный эффект антагонистов кальция (АК) по сравнению с тиазидными диуретиками, БАБ и ИАПФ. Показателем атеросклеротического поражения является величина ТИМ внутренней сонной и/или бифуркации общей сонной артерии. Прогрессирование каротидного атеросклероза может быть замедлено путем снижения АД, причем АК имеют преимущество перед диуретиками и БАБ, а ИАПФ более эффективны, чем диуретики (Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Hypertension, 2007).

К настоящему моменту накоплена обширная доказательная база, свидетельствующая о наличии антиатерогенных эффектов у АК. Например, в исследовании NORMALISE, которое являлось частью исследования CAMELOT, было показано, что применение амлодипина у пациентов, имеющих исходное систолическое АД выше среднего, почти на треть снижает риск сердечно-сосудистых осложнений. Примечательно, что это сопровождалось достоверным уменьшением объема атеромы по сравнению с эналаприлом и плацебо (по данным внутрикоронарного ультразвукового исследования). При этом большей степени снижения АД соответствовало и большее уменьшение объема атеромы. В свою очередь, статины усиливают антигипертензивный эффект препаратов, снижающих АД. Важным фактом, выявленным в исследовании С. Borghi и соавт. (2000), является то, что статины усиливают эффект ИАПФ и АК, но не БАБ и диуретиков.

В 1995 г. был опубликован метаанализ, в котором было выявлено дозозависимое увеличение риска смерти у пациентов с ИБС, принимающих нифедипин. В качестве объяснения была предложена фармакокинетическая версия: короткодействующие дигидропиридины вызывают резкие подъемы и спады АД. Применение длительно действующих дигидропиридинов позволило решить эту проблему. Метаанализ результатов рандомизированных контролируемых исследований эффективности различных классов антигипертензивных препаратов по сравнению с АК, опубликованный в 2000 г., показал, что лечение АК более выражено уменьшает риск развития инсульта, чем терапия диуретиками и БАБ, но в меньшей степени, чем терапия ИАПФ. При этом риск развития и прогрессирования ИБС и СН на фоне терапии АК выше, чем при лечении диуретиками, БАБ и ИАПФ.

ФППОВ Московської медичинської академії ім. І.М. Сеченова (Россія)

при сочетании хронической обструктивной и артериальной гипертензии

Проведенные с 2000 г. исследования изменили сложившийся взгляд на эффективность и безопасность пролонгированных дигидропиридинов, в первую очередь амлодипина. ALLHAT – крупнейшее к настоящему времени исследование эффективности антигипертензивных средств. В нем сравнивались клинические эффекты тиазидного диуретика хлорталидона, ИАПФ лизиноприла, АК амлодипина и α -блокатора доксазозина у больных с АГ и наличием одного и более факторов риска ИБС. Амлодипин (2,5-5-10 мг/сут) продемонстрировал высокую эффективность в профилактике сердечно-сосудистых осложнений при лечении АГ. Полученные данные не подтвердили гипотезу о способности АК повышать риск ИБС по сравнению с другими антигипертензивными препаратами.

ACTION – крупнейшее и самое продолжительное плацебо контролируемое исследование антиангинальной терапии у больных с поражением коронарных сосудов. В ходе исследования в дополнение к базисной терапии (БАБ, статины, ацетилсалициловая кислота, нитраты или другие гипотензивные препараты) пациенты получали длительно действующий нифедипин или плацебо. Доказательством безопасности и улучшения исходов заболевания при включении длительно действующего нифедипина в базисную терапию стало дополнительное снижение (на 11%) наиболее серьезных сердечно-сосудистых исходов и смертности. Продолжительное лечение данным препаратом достоверно предотвращает сердечно-сосудистые события и увеличивает выживаемость больных. В исследовании ACTION также было продемонстрировано, что по сравнению с группой плацебо терапия длительно действующим нифедипином снизила на 30% частоту развития сердечно-сосудистой недостаточности. В группе пациентов с АГ снижение риска развития сердечной недостаточности составило 38%.

В ходе многоцентрового проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования PREVENT оценивалось изменение степени атеросклеротического поражения коронарных артерий на фоне назначения амлодипина. В исследовании приняли участие 825 пациентов с наличием подтвержденной с помощью коронарографии ИБС. Участники получали амлодипин в дозе 5 мг, которую при хорошей переносимости увеличивали до 10 мг. В ходе исследования наблюдалось выраженное влияние амлодипина на прогрессирование атеросклероза сонных артерий. При этом в группе амлодипина наблюдалась регрессия ТИМ на 0,046 мм, а в группе контроля – утолщение на 0,011 мм. В настоящее время доказана корреляция степени увеличения ТИМ сонных артерий с частотой развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. По результатам исследования PREVENT снижение риска основных сосудистых осложнений составило 31% по сравнению с плацебо.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов антагонистам кальция отдается предпочтение при стенокардии напряжения с признаками динамической коронарной обструкции, вариантной стенокардии, безболевой ишемии миокарда, АГ, склонности к брадикардии, сочетании АГ и ХОБЛ и некоторых других состояниях. В этих случаях в первую очередь рассматривают возможность применения длительно действующих дигидропиридинов, прежде всего амлодипина.

В число дополнительных показаний к использованию 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 плейотропных эффектов препаратов этого класса, опосредованных влиянием прежде всего на процессы сосудистого, органного повреждения и атерогенеза.

В современных рекомендациях по ведению АГ постулируется необходимость раннего назначения комбинированной антигипертензивной терапии. К настоящему времени завершился 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 19 257 больных с неконтролируемой АГ, в группе амлодипин + периндоприл по сравнению с комбинацией ателолол + диуретик отмечалось снижение общей смертности на 11% ($p=0,02$); частоты развития фатального и нефатального инсульта – на 23% ($p=0,003$) и сердечно-сосудистой смертности – на 24% ($p=0,001$).

В крупном международном клиническом исследовании ACCOMPLISH проводилось сравнение влияния двух режимов комбинированной терапии на частоту сердечно-сосудистых осложнений у 10 700 больных с АГ (средний возраст 68 лет) высокого риска (СД – 60%, ИБС – 46%, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – 13%). В этом исследовании проводили терапию комбинацией ИАПФ беназеприла с амлодипином или диуретиком гидрохлортиазидом. Через 3 года исследование было прекращено досрочно, так как были получены доказательства более высокой эффективности терапии беназеприлом и амлодипином. Контроль АД в обеих группах терапии был одинаковым, однако в группе комбинированной терапии беназеприлом и амлодипином было зарегистрировано достоверное снижение (на 20%) риска развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с группой пациентов, получавших комбинацию с диуретиком.

Результаты этих исследований свидетельствуют о наличии у класса АК так называемых плейотропных, не зависящих от снижения АД, эффектов, которые способны оказывать дополнительное влияние на прогноз при АГ. Вазопротекторные свойства АК прежде всего связаны с их эндотелийрегулирующим и антиоксидантным действием.

В ходе экспериментальных и клинических исследований было показано, что АК дигидропиридинового ряда улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию за счет увеличения активности NO. Установлено, что уменьшение Ca^{2+} в цитозоле и вазодилатация на фоне приема АК обусловлена не только снижением трансмембранного поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, но также и NO-цГМФ-опосредованным механизмом в эндотелиальных клетках. Выявлено несколько механизмов увеличения NO на фоне приема АК. Антиоксидантными свойствами обладают некоторые АК дигидропиридинового ряда, особенно его липофильные представители, такие как амлодипин, лацидипин и нисолдипин. Путем биофизического 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 липопротеидов низкой плотности в эндотелиальной клетке за счет NO-эффекта. При гиперхолестеринемии на фоне терапии нифедипином показано улучшение эндотелиальной функции за счет уменьшения разрушения NO. Путем увеличения продолжительности полураспада NO амлодипин улучшает функцию эндотелия, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращая цитокинопосредованный апоптоз.

Среди АК привлекает внимание селективный блокатор кальциевых каналов III поколения амлодипин (Нормодипин, «Гедеон-Рихтер»), успешно прошедший всестороннее изучение во многих клинических исследованиях.

У больных с АГ при однократном приеме суточной дозы препарата происходит достоверное снижение АД в течение 24 ч. Эффект развивается постепенно, поэтому нет опасности возникновения острой артериальной гипотензии. При стенокардии препарат увеличивает переносимость физической нагрузки, уменьшает

частоту приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине.

Фармакологические и клинические эффекты Нормодипина в лечении АГ у больных ХОБЛ: снижение тока кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы (особенно в гладких миоцитах сосудов и кардиомиоцитах); периферическая вазодилатация; высокая селективность по отношению к сосудам; снижение общего периферического сосудистого сопротивления без уменьшения сердечного выброса; снижение потребности миокарда в кислороде; возможность связывания с рецепторами дилтиазема; антиагрегантный эффект; отсутствие стимуляции симпатoadrenalной системы и РААС; уменьшение постнагрузки на сердце без увеличения ФВ; снижение гипоксической вазоконстрикции сосудов малого круга кровообращения (МКК); вазопротекция в системе ЛА; уменьшение легочно-сосудистого сопротивления; снижение давления в системе ЛА; улучшение оксигенации тканей; сбалансированное релаксирующее действие на сосуды МКК и бронхиальный тонус; уменьшение гемодинамических и вентиляционных расстройств; улучшение систолической и диастолической функции сердца; предупреждение развития ремоделирования миокарда; улучшение толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни пациентов.

В отличие от верапамила и дилтиазема Нормодипин не влияет на проводящую систему сердца; по сравнению с исрадипином, лацидипином, фелодипином ER, нифедипином SR, нифедипином GITS препарат имеет более физиологичный профиль (выше биодоступность, ниже «эффект первого прохождения через печень», больше период полувыведения); наличие ХПН не влияет на дозу препарата.

Нормодипин может безопасно применяться в сочетании с тиазидными диуретиками, ИАПФ, антибиотиками; антикоагулянтами непрямого типа действия.

По данным клинических исследований, включение Нормодипина в комплексное лечение больных ХОБЛ (стартовая доза 2,5 мг/сут с постепенным увеличением до 5-10 мг/сут, курс терапии – 3 нед) значительно улучшает морфофункциональные показатели сердечно-сосудистой системы и функцию внешнего дыхания.

Таким образом, в случае сочетания АГ и ХОБЛ (это сочетание наблюдается в 68-76,3% случаев) Нормодипин может считаться средством выбора.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

РМЖ. Кардиология, 2010, Т. 18, № 10, с. 629-633.



НОРМОДИПІН®
(АМЛОДИПІН) Антагоніст кальцію III покоління в упаковці 30 таблеток по 5 та 10 мг.

М'який початок дії: ризик гіпотензії зведений до нуля

Антиангінальний захист протягом доби

Надійний контроль АТ понад 24 годин, у тому числі «нічної» та «ранішньої» гіпертензії

Більшості пацієнтів достатньо початкової дози 5 мг 1 раз на добу

ЖИТТЯ БЕЗ ГОСТРИХ КУТІВ

Рестрикційне поводження UA27718101

Нормодипин 10 мг
Нормодипин 5 мг

- Ішемічна хвороба серця
- Артеріальна гіпертензія

РІХТЕР ГЕДЕОН
Засновано в 1901 році

Інформація для лікарів