

Индивидуальный подход к лечению пациентов с АГ и коморбидной патологией: роль блокаторов кальциевых каналов

Профессор Ю.А. Карпов

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Контроль АД является основным механизмом коррекции артериальной гипертензии (АГ) — одного из главных и независимых факторов сердечно-сосудистого риска. Согласно современным клиническим рекомендациям для контроля АД или поддержания его на целевом уровне арсенал практикующего врача включает 5 классов антигипертензивных лекарственных средств первой линии, в т. ч. блокаторы кальциевых каналов (БКК). Рациональная комбинация антигипертензивных лекарственных препаратов увеличивает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата. В то же время в ряде клинических ситуаций рекомендуется монотерапия АГ (у пациентов с низким риском с АГ 1-й степени, у которых систолическое АД <150 мм рт. ст., а также у пациентов с очень высоким риском с высоким нормальным АД, или у ослабленных пациентов, или у пожилых пациентов). Представлен обзор клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения БКК у пациентов с АГ. В большинстве контролируемых исследований, продемонстрировавших эффективность БКК в отношении прогноза, использовались дигидропиридиновые производные, главным образом амлодипин. В обзоре рассмотрены вопросы безопасности применения БКК, в т. ч. у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, коморбидность, амлодипин, блокаторы кальциевых каналов, клинические рекомендации, производные дигидропиридина.

Для цитирования: Карпов Ю.А. Индивидуальный подход к лечению пациентов с АГ и коморбидной патологией: роль блокаторов кальциевых каналов. РМЖ. 2021;1:17–24.

ABSTRACT

Personalized treatment approach to hypertension in comorbid patients: calcium channel blockers

Yu.A. Karpov

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

Blood pressure (BP) monitoring is the major tool to manage hypertension, one of the important and independent cardiovascular risk factors. According to current clinical guidelines, five classes of first-line antihypertensives (including calcium channel blockers/CCB) are recommended to control or maintain target BP. A rational combination of antihypertensives is much more effective in terms of BP lowering than increasing the dose of one drug. Meanwhile, monotherapy for hypertension is recommended in some patients (e.g., in patients with low-risk stage 1 hypertension and systolic BP < 150 mm Hg, high-risk patients with high-normal BP, frail or older patients). This paper reviews clinical studies on the efficacy and safety of CCB for hypertension. In most controlled studies demonstrating CCB efficacy in terms of prognosis, dihydropyridines (mainly amlodipine) were prescribed. The safety of CCB in comorbid patients is discussed.

Keywords: hypertension, comorbidity, amlodipine, calcium channel blockers, clinical guidelines, dihydropyridines.

For citation: Karpov Yu.A. Personalized treatment approach to hypertension in comorbid patients: calcium channel blockers. RMJ. 2021;1:17–24.

ВВЕДЕНИЕ

Контроль АД является основным механизмом коррекции артериальной гипертензии (АГ) — одного из главных и независимых факторов сердечно-сосудистого риска [1, 2]. В клинической практике преобладают пациенты с АГ с высокой степенью сердечно-сосудистого риска, у которых АГ зачастую сочетается с сопутствующими заболеваниями или коморбидностью [3]. В условиях высокой частоты коморбидности выбор антигипертензивных препаратов приобретает особо важное значение. Согласно современным клиническим рекомендациям для контроля АД или поддержания его на целевом уровне арсенал практикующего врача включает 5 классов антигипертензивных лекарственных средств первой линии: ингибиторы АПФ (иАПФ),

блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и диуретики (тиазидные — гидрохлоротиазид, тиазидоподобные — хлорталидон и индапамид) [1, 2]. Среди них особое место занимают БКК, позиции которых будут рассмотрены в этой публикации.

Один из центральных вопросов медикаментозной терапии АГ — это стартовое назначение антигипертензивного лечения, выбор одного препарата или комбинации. В современных международных рекомендациях отмечается, что большинству пациентов с АГ в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов, предпочтительно фиксированная, что значительно улучшает приверженность терапии [2]. Далее

отмечается, что предпочтительные комбинации должны включать блокатор ренин-альдостероновой системы (РАС) (ингибитор АПФ или БРА) и дигидропиридиновый БКК или диуретик [4, 5]. БКК дигидропиридиновой группы входят во многих случаях в стартовую комбинацию при лечении АГ. В новых рекомендациях Международного общества АГ (International Society of Hypertension, ISH) БКК в комбинации лекарственных средств, блокирующих РАС, отдается предпочтение как иницирующему лечению для контроля АД [6].

Согласно результатам клинических исследований (например, ретроспективное исследование В.М. Egan et al., результаты которого были опубликованы в 2012 г. [7]), подтвержденных многолетней клинической практикой, комбинация антигипертензивных средств из любых 2 классов усиливает степень снижения АД намного более существенно, чем повышение дозы одного средства; существует возможность физиологического и фармакологического синергизма (с подавлением контррегуляторных механизмов повышения АД) между лекарственными средствами разных классов, приводящих к более выраженному снижению АД и лучшей переносимости. Все описанные преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных лекарственных средств, к которым относятся следующие: ингибитор АПФ + диуретик, БРА + диуретик, ингибитор АПФ + БКК, БРА + БКК, дигидропиридиновый БКК + ББ, БКК + диуретик, ББ + диуретик [1, 2].

Эксперты в лечении АГ отдают приоритет фиксированным комбинациям, т. к. они повышают приверженность лечению и в итоге частоту достижения целевого уровня АД. Однако на частоту назначения фиксированных комбинаций влияет ряд обстоятельств [2]. Например, особенностью отечественной системы обеспечения лекарственными средствами является отсутствие таких лекарственных препаратов в формулярах многих лечебных учреждений и в перечнях жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Поэтому такие лекарственные препараты нельзя назначить пациентам в стационаре, а также льготным категориям пациентов. В такой ситуации после достижения целевого уровня АД пациентом с хорошей приверженностью лечению не имеет смысла переводить его со свободной комбинации на фиксированную.

Согласно современным рекомендациям по лечению АГ [2] при наличии клинической целесообразности, с учетом особенностей клинического течения заболевания, коморбидной патологии, переносимости лечения и профиля побочных эффектов, а также при наличии предпочтений пациента, связанных с его личным позитивным или негативным опытом, и, соответственно, с учетом ожидаемой приверженности лечению врач имеет право назначать любой антигипертензивный препарат, который зарегистрирован для лечения АГ в РФ, как в монотерапии, так и в комбинации, с соответствующим объяснением в медицинских документах. Следует отметить, что в клинических рекомендациях обозначены ситуации (пациенты с низким риском с АД <150/90 мм рт. ст., пациенты ≥80 лет, пациенты с синдромом старческой астении), когда лечение следует начинать с одного препарата, причем назначен может быть один из препаратов 5 классов первой линии в соответствии с профилем пациента и противопоказаниями.

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ И ПРЕИМУЩЕСТВА БКК

Механизм действия БКК хорошо изучен. Известно, что ионы кальция играют важную роль как вторичные мессенджеры в регуляции тонуса сосудистых гладкомышечных клеток. После вхождения в клетки они накапливаются и сохраняются внутриклеточно (саркоплазматический ретикулум, митохондрии и другие структуры) с высвобождением при необходимости. Увеличение внутриклеточного содержания свободных ионов натрия сопровождается вазоконстрикцией. Антагонисты кальция, которые ингибируют трансмембранный вход ионов кальция через регулируемые вольтажными изменениями каналы, приводят к уменьшению вероятности их открытия. Это сопровождается уменьшением поступления ионов кальция внутрь клеток, снижением мышечного тонуса резистивных сосудов и последующим снижением АД. В связи с особенностями механизма действия более правильное название антагонистов кальция — блокаторы кальциевых каналов.

Класс БКК состоит из 3 групп лекарственных средств. Первая группа — производные фенилалкиламина, к которым относится верапамил, вторая группа — производные бензодиазепина, к которым относится дилтиазем. Лекарственные средства этих групп также называются ритм-урежающими БКК, поскольку их применение сопровождается снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС), влиянием на проводящую систему сердца и сократительную функцию сердца. Еще одна группа БКК — дигидропиридиновые производные, или группа нифедипина, представители которой главным образом являются вазодилататорами. Эта группа, в свою очередь, состоит из короткодействующего нифедипина, его различных модификаций с замедленным высвобождением и пролонгированным действием, фелодипина, а также амлодипина и лерканидипина — более современного поколения изначально длительно действующих БКК.

Дигидропиридиновые БКК являются мощными антигипертензивными лекарственными средствами, которые снижают АД независимо от возраста, пола, расы, сопутствующих заболеваний и других лекарственных средств. Амлодипин, как и другие дигидропиридиновые БКК, вызывает выраженную коронарную и периферическую вазодилатацию. Увеличение коронарного кровотока лежит в основе антиангинального (антиишемического) действия амлодипина. Он также увеличивает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), снижает реноваскулярное сопротивление без заметного влияния на активность ренина плазмы, альдостерона и уровень катехоламинов. Применение амлодипина в ряде случаев может сопровождаться натрийурезом вследствие почечной вазодилатации. Амлодипин не оказывает кардиодепрессивного действия и не влияет на ЧСС.

На фоне применения верапамила и дилтиазема может возникать выраженная брадикардия, нарушение атрио-вентрикулярной проводимости, сердечная недостаточность, в случае верапамила — запоры. Наиболее частым нежелательным эффектом дигидропиридиновых БКК являются отеки лодыжек, выраженность которых имеет четкий дозозависимый характер. Отечность отмечается у 5% принимающих амлодипин в дозе 5 мг, ее частота увеличивается до 25% у принимающих 10 мг. Диуретическая терапия не влияет на это нежелательное действие БКК. Отечность главным образом связана с артериолярной дилатацией, которая приводит к повышению интракапилляр-

ного давления (капиллярная гипертензия) и сопровождается выходом жидкости в интерстициальное пространство. Следует отметить, что лекарственные средства, которые вызывают венозную дилатацию, будут уменьшать капиллярную гипертензию и развитие отечности. Одновременное назначение ингибиторов АПФ или БРА, обладающих венодилатирующим эффектом, значительно уменьшает вероятность появления отеков как нежелательного действия дигидропиридиновых БКК.

Роль блокаторов кальциевых каналов в лечении АГ

БКК часто используются для лечения АГ и обладают такой же эффективностью в отношении снижения АД и профилактики основных сердечно-сосудистых событий и смерти, как и другие классы антигипертензивных средств, получивших название препаратов первого ряда, или первой линии терапии [8, 9]. В нескольких контролируемых исследованиях БКК продемонстрировали более высокую эффективность, чем ББ, в отношении замедления прогрессирования атеросклероза сонных артерий и уменьшения гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), а также больший эффект в снижении риска развития церебральных событий [10]. В таблице 1 указаны группы лекарственных средств, предпочтительные в различных клинических ситуациях [10]. Видно, что БКК рекомендуются пациентам с АГ и ГЛЖ, бессимптомным атеросклерозом периферических артерий, инсультом в анамнезе, стенокардией, фибрилляцией предсердий (для контроля ЧСС), метаболическим синдромом, пожилым пациентам, особенно при изолированной систолической АГ. Таким образом, в подобных ситуациях, при соблюдении новых клинических рекомендаций в назначении монотерапии (пациенты с низким риском и АД <150/90 мм рт. ст., пациенты ≥80 лет, пациенты с синдромом старческой астении) из препаратов первой линии следует отдавать предпочтение БКК, так же как и в остальных случаях включать их в состав комбинации антигипертензивных препаратов. Как было отмечено ранее, БКК являются гетерогенным классом препаратов. В большинстве контролируемых клинических исследований, в которых была показана эффективность БКК в отношении прогноза, пациенты получали производные дигидропиридина, главным образом амлодипин [1], тогда как верапамил и дилтиазем, ритм-замедляющие БКК или недигидропиридиновые производные изучались в меньшем числе исследований [9].

Амлодипин как основной представитель дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов

Амлодипин отличают высокая антигипертензивная эффективность и длительность действия (период полувыведения — 30–35 ч), что позволяет в большинстве случаев назначать его 1 р/сут. Эти особенности действия лекарственного средства объясняют его эффекты в отношении достижения контроля АД, органопротекции и снижения риска развития сердечно-сосудистых событий, которые были продемонстрированы во многих клинических исследованиях.

Оригинальный амлодипин очень хорошо изучен в более чем 800 клинических исследованиях с участием более

Таблица 1. Лекарственные средства, предпочтительные для контроля АД в конкретных обстоятельствах [10]

| Клиническая ситуация | Лекарственные средства |
|---|---|
| Бессимптомное поражение органов-мишеней | |
| ГЛЖ | Ингибитор АПФ, БКК, БРА |
| Бессимптомный атеросклероз | БКК, ингибитор АПФ |
| Микроальбуминурия | Ингибитор АПФ, БРА |
| Нарушение функции почек | Ингибитор АПФ, БРА |
| Сердечно-сосудистое событие | |
| Инсульт в анамнезе | Любой препарат, эффективно снижающий АД |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | ББ, ингибитор АПФ, БРА |
| Стенокардия | ББ, БКК |
| Сердечная недостаточность | Диуретик, ББ, ингибитор АПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов |
| Аневризма аорты | ББ |
| Фибрилляция предсердий, профилактика | БРА, ингибитор АПФ, ББ или антагонист минералокортикоидных рецепторов |
| Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков | ББ, недигидропиридиновый БКК |
| ТСБП/протеинурия | Ингибитор АПФ, БРА |
| Периферическое поражение артерий | Ингибитор АПФ, БКК |
| Прочее | |
| ИСАГ (пожилой и старческий возраст) | Диуретик, БКК |
| Метаболический синдром | Ингибитор АПФ, БРА, БКК |
| Сахарный диабет | Ингибитор АПФ, БРА |
| Беременность | Метилдопа, ББ, БКК |
| Негроидная раса | Диуретик, БКК |

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ББ — β-адренорецепторы, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина, БКК — блокаторы кальциевых каналов, АД — артериальное давление, ТСБП — терминальная стадия болезни почек, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

600 000 пациентов. С точки зрения снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза при АГ (основная цель лечения этого заболевания) амлодипин продемонстрировал большой протективный потенциал в таких клинических рандомизированных сравнительных исследованиях, как ALLHAT, ASCOT, VALUE, ACCOMPLISH [11–14].

По данным исследования ALLHAT, инициирующее лечение АГ на основе диуретика (хлорталидона), или ингибитора АПФ (лизиноприла), или БКК (оригинального амлодипина) не отличалось по влиянию на риск развития событий первичной конечной точки, представленной комбинацией смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и нефро-

тального инфаркта миокарда (ИМ), однако у получавших терапию амлодипином был достоверно ниже риск развития церебральных катастроф [11].

В другом крупномасштабном международном клиническом исследовании — ASCOT, в котором приняло участие 19 257 пациентов с АГ и высоким риском осложнений, но без клинических проявлений ИБС, терапия, основанная на оригинальном амлодипине, по сравнению с терапией, основанной на атенололе, показала преимущество в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий и смерти от сердечно-сосудистых причин [12]. Превосходство амлодипина было связано с лучшим контролем АД в аорте (центральное АД), лучшим метаболическим профилем (углеводный и липидный обмен) и снижением вариабельности АД [12].

В международном клиническом исследовании VALUE изучали влияние БРА валсартана по сравнению с БКК амлодипином на течение заболевания у 15 245 больных АГ, в большинстве случаев имевших в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), страдавших ИБС, сахарным диабетом (СД) [13]. По сравнению с группой валсартана среди пациентов, принимавших амлодипин, наблюдалось на 19% меньше случаев ИМ, отмечалась тенденция к снижению риска ОНМК на 15% ($p=0,08$) при одинаковой смертности от всех причин и частоте госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью [13]. Как показал анализ данных этого исследования, у получавших амлодипин в первые месяцы был гораздо лучше контроль за АД (снижение АД на 3/2 мм рт. ст. больше в группе амлодипина), связанный с быстротой действия амлодипина, с достоверным различием в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений на старте исследования в пользу амлодипина.

В клиническом исследовании ACCOMPLISH сравнивалось влияние двух режимов исходно комбинированной терапии на частоту сердечно-сосудистых осложнений у 10 700 больных АГ высокого риска (средний возраст — 68 лет, у 60% больных — СД, у 46% — ИБС, у 13% — инсульт в анамнезе, среднее значение индекса массы тела — 31 кг/м^2) — ингибитора АПФ бенazeприла с амлодипином либо с тиазидным диуретиком гидрохлоротиазидом [14]. Было показано, что перевод больных на фиксированную комбинацию лекарственных средств сопровождался существенным улучшением контроля АД, а через 3 года исследование досрочно завершилось в связи с получением доказательств более высокой эффективности комбинации амлодипина с ингибитором АПФ — достоверное снижение на 20% риска развития событий первичной конечной точки по сравнению с группой получавших комбинацию ингибитора АПФ с гидрохлоротиазидом (рис. 1). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что комбинация амлодипина с ингибиторами АПФ имеет хорошие перспективы для широкого применения в клинической практике, особенно в лечении больных АГ в сочетании с ИБС.

На рисунке 2 показаны преимущества комбинации ингибитора АПФ и амлодипина в снижении скорости прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) по сравнению с комбинацией ингибитора АПФ и диуретика у пациентов с АГ [15]. Следует также отметить, что при использовании комбинации амлодипина и ингибиторов АПФ достигается не только улучшение контроля АД, но и уменьшение частоты возникновения побочных эффектов, в частности отеков голеней, характерных для дигидропиридиновых антагонистов кальция.

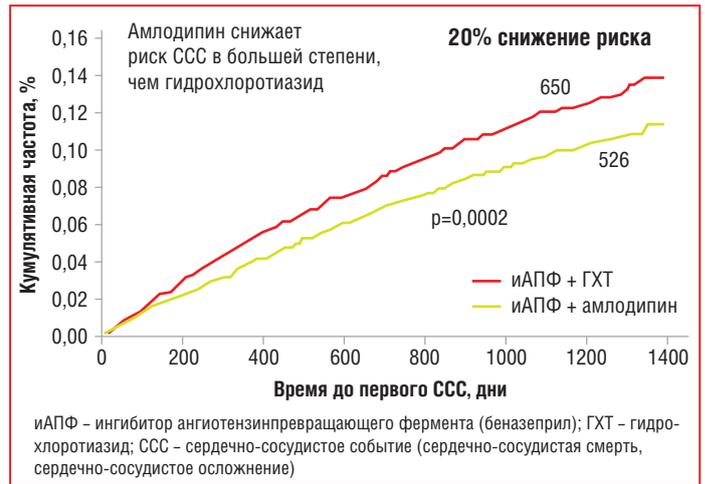


Рис. 1. Исследование ACCOMPLISH: влияние комбинации иАПФ*+ амлодипин и иАПФ + гидрохлоротиазид на риск событий первичной конечной точки (ССС) [14]

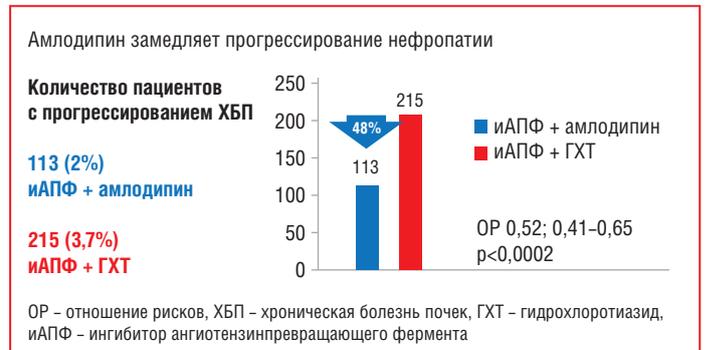


Рис. 2. Исследование ACCOMPLISH: влияние комбинированной терапии на риск прогрессирования ХБП у пациентов с АГ [15]

В клинических исследованиях PREVENT и CAMELOT было доказано вазопротективное и антиатеросклеротическое действие амлодипина [16, 17]. В 3-летнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PREVENT изучалось влияние длительного приема оригинального амлодипина на клинические исходы и атеросклеротическое поражение сонных и коронарных артерий (по данным коронарной ангиографии и УЗИ сонных артерий) у 825 больных ИБС [16]. За время исследования в группе больных, принимавших амлодипин, не выявлено существенного влияния на прогрессирование атеросклеротического процесса в коронарных артериях по данным коронарной ангиографии. В то же время на фоне приема амлодипина отмечено достоверное замедление прогрессирования толщины стенок сонных артерий и снижение частоты случаев нестабильной стенокардии на 33% и потребности в реваскуляризации миокарда на 43%.

В исследовании CAMELOT ингибитор АПФ эналаприл сравнивался с БКК оригинальным амлодипином и плацебо в снижении риска кардиальных событий у 1991 больного с ангиографически доказанной ИБС и исходно нормальным уровнем АД ($129/78 \text{ мм рт. ст.}$). В течение 2 лет наблюдения частота событий первичной конечной точки (комбинация основных сердечно-сосудистых событий) достоверно уменьшилась на фоне терапии амлодипином, в основном за счет уменьшения частоты госпитализаций по поводу прогрессирования стенокардии

НОРВАСК®

оригинальный амлодипин

по цене большинства
дженериков^{1,2}

Настройте
артериальное
давление
Ваших пациентов!



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата НОРВАСК®
Норваск® (амлодипин) – производное дигидропиридина, блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), оказывает гипотензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). Показания к применению: артериальная гипертензия, Стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). Применяется как в монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными и гипотензивными средствами. Противопоказания: повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.), Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая, тяжелый аортальный стеноз). Шок (включая кардиогенный), Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью применять у пациентов с печеночной недостаточностью, ХСН неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA, нестабильной стенокардией, аортальным стенозом, митральным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, острым инфарктом миокарда (и в течение 1 мес после), синдромом слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия), артериальной гипотензией, при одновременном применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, Амлодипин выделяется в грудное молоко. Безопасность применения препарата Норваск® во время беременности и в период грудного вскармливания не установлена, поэтому применение во время беременности и в период грудного вскармливания возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного. Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки, запивая необходимым количеством воды (100 мл). Начальная доза 5 мг, максимальная – 10 мг. Коррекции дозы пожилым пациентам и пациентам с почечной недостаточностью и нарушенной функцией печени обычно не требуется, тем не менее необходимо учитывать возможное незначительное увеличение Т½ у пациентов с почечной недостаточностью. Побочное действие: при приеме препарата Норваск® наиболее часто встречаются следующие нежелательные явления: периферические отеки (лодыжек и стоп), ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица; головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, тошнота, боли в животе. Менее частые нежелательные явления указаны в полной инструкции по медицинскому применению. Срок годности: 4 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Форма выпуска: Таблетки по 5 и 10 мг. По 10 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги, 3, 4 или 9 блистеров по 10 таблеток или 1 блистер по 14 таблеток с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

1. Инструкция лекарственного препарата для медицинского применения Норваск®, Регистрационный номер П №015567/01
2. <https://apteka.ru/>

(OR 0,69, 95% ДИ 0,54–0,88; $p < 0,003$) [17]. В одном из подисследований (NORMALISE) в рамках программы CAMELOT, в котором динамику коронарного атеросклероза оценивали с помощью внутрисосудистого УЗИ, в группе плацебо регистрировалось увеличение объема атеросклеротической бляшки, в группе эналаприла — тенденция к увеличению, а в группе амлодипина — тенденция к уменьшению скорости прогрессирования атеросклеротических бляшек, а при исходном АД, превышавшем среднегрупповые значения, различия были достоверны [17].

Таким образом, антиишемические и антиатеросклеротические свойства амлодипина позволяют рекомендовать его для лечения больных с АГ при сопутствующей ИБС.

Безопасность амлодипина

Следует подчеркнуть, что для назначения амлодипина нет абсолютных противопоказаний. БКК, особенно амлодипин, относятся к одному из наиболее хорошо изученных и безопасных препаратов сердечно-сосудистой группы. Не менее важным аспектом представляется метаболическая нейтральность амлодипина. Полученные за последние годы данные о большой частоте встречаемости метаболического синдрома, его роли в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений придают этой особенности действия амлодипина особое значение. Было показано, что при его длительном применении у больных АГ [11, 12] и стабильной стенокардией [16] количество новых случаев СД достоверно меньше, чем в группах больных, получавших диуретики, ББ или плацебо. По данным метаанализа [18], частота развития новых случаев СД 2 типа может быть уменьшена при назначении БРА / ингибиторов АПФ или БКК в сравнении с ББ и диуретиками (рис. 3). В исследовании ALLHAT с участием 33 357 пациентов с АГ частота развития новых случаев СД в течение 4 лет составила 8,1% в группе ингибитора АПФ лизиноприла, 9,8% в группе БКК амлодипина и 11,6% в группе тиазидного диуретика хлорталидона [11]. БКК также не оказывают неблагоприятного влияния на показатели липидного обмена по сравнению с ББ и диуретиками [12].

Роль амлодипина в контроле АД у пожилых пациентов (≥ 65 лет)

Установлено, что распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая у лиц >60 лет около 60%, а после 75 лет — около 75% [1]. Полученные в клинических исследованиях доказательства свидетельствуют о том, что антигипертензивная терапия и в пожилом возрасте способствует снижению риска сердечно-сосудистых событий и смертности [19–22] и, как правило, хорошо переносится. Тем не менее у пожилых больных чаще выявляются сопутствующие состояния и заболевания, в т. ч. нарушение функции почек, периферический атеросклероз сосудов, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и постуральная гипотензия, которые могут ухудшиться на фоне приема некоторых антигипертензивных препаратов. Пожилые пациенты также нередко принимают другие лекарственные препараты, которые могут отрицательно взаимодействовать с антигипертензивными средствами.

Как уже отмечалось ранее, лечение очень пожилых пациентов следует начинать с монотерапии [1, 2, 22]. Если показана комбинированная терапия, то ее всегда следует начинать с минимальных доз препаратов. Клиницисту не-

Включено 143 153 пациента

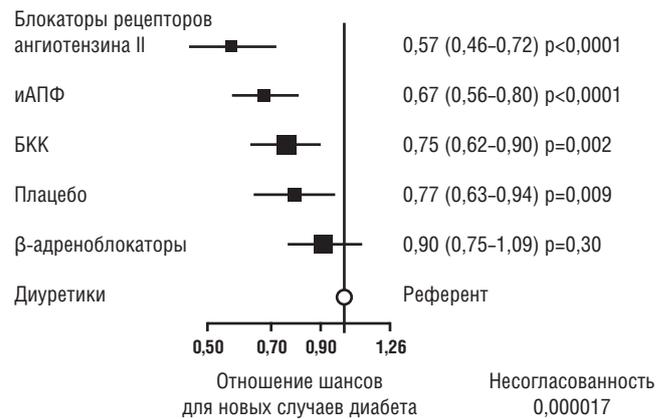


Рис. 3. Результаты метаанализа 22 клинических исследований: БРА, иАПФ и БКК лучше предупреждают развитие новых случаев сахарного диабета [18]

обходимо учитывать, что не следует назначать таким пациентам петлевые диуретики и α -адреноблокаторы (если они не требуются по другим показаниям), поскольку их назначение ассоциировано с внезапными падениями и травмами [23, 24]. Необходимо также часто оценивать функцию почек для исключения нарастания уровня креатинина и снижения СКФ на фоне нарушения перфузии почек в результате снижения АД. При проведении терапии систолическое АД следует снижать до значений 130–139 мм рт. ст., а ДАД — до <80 мм рт. ст. при хорошей переносимости. БКК, в частности амлодипин, рекомендуются пожилым людям с АГ.

Роль БКК в контроле АД у коморбидных пациентов

Согласно современным рекомендациям назначение пациентам с ХОБЛ или бронхиальной астмой (БА) петлевых и тиазидных диуретиков требует осторожности в связи с высокой вероятностью развития гипокалиемии при их совместном применении с β_2 -агонистами и особенно при терапии стероидами [2]. При применении ББ, особенно неселективных, может возникнуть бронхоспазм, в связи с чем их не следует рутинно назначать пациентам с ХОБЛ, а также не назначать пациентам с БА. Однако есть данные исследований о применении небольших доз высокоселективных ББ у пациентов с ХОБЛ в различных клинических ситуациях, включая пациентов с АГ, без ухудшения бронхиальной проходимости или даже с некоторым ее улучшением [25].

В то же время применение БКК безопасно и даже способствует снижению гиперреактивности бронхов и повышению бронходилатирующего эффекта β_2 -агонистов, что позволяет рекомендовать в качестве стартовой антигипертензивной терапии БКК вместе (при необходимости комбинированной терапии) с блокаторами РАС, а при недостижении целевого АД или наличии сопутствующих заболеваний с соответствующими показаниями можно рассмотреть добавление/назначение тиазидных или тиазидоподобных диуретиков и высокоселективных ББ [1, 2].

Диагностика повреждения почек, обусловленного АГ, основана на обнаружении сниженной функции почек и/или выявлении альбуминурии. ХБП классифицируется в соответствии с расчетным показателем СКФ, рассчитанным

по формуле СКД-Epidemiology Collaboration 2009 [26]. АГ является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования ХБП, вне зависимости от ее этиологии. В соответствии с международными рекомендациями по АГ [1, 2] АД у пациентов с ХБП следует снижать до $<140/90$ мм рт. ст. и далее до значений $130/80$ мм рт. ст. По данным недавнего опубликованного метаанализа, снижение АД существенно уменьшало частоту развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с ХБП, но только при наличии альбуминурии, и не оказывало влияния на сердечно-сосудистые события [27]. Однако более крупный метаанализ продемонстрировал уменьшение общей смертности на фоне снижения АД у пациентов с ХБП [28]. Достижение рекомендованных целевых значений АД при ХБП обычно требует назначения комбинированной терапии, которую следует начинать с сочетания ингибитора РАС с БКК или диуретиком. Комбинация двух блокаторов РАС не рекомендуется [29]. При СКФ <30 мл / мин / $1,73$ м² следует заменить тиазидный диуретик на петлевой.

Повышенное АД — это хорошо установленный фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая в свою очередь значительно ухудшает прогноз. Наряду с модификацией образа жизни пациентам с АГ и ХСН рекомендуется назначение ингибиторов АПФ или БРА, ББ и диуретиков. Для более эффективного контроля симптомов сердечной недостаточности рекомендуется переход с тиазидных диуретиков на петлевые. Препараты группы верапамила противопоказаны для назначения пациентам с ХСН, а амлодипин может быть назначен для улучшения контроля АД, т. к. не влияет отрицательно на течение сердечной недостаточности.

Ишемический или геморрагический инсульт является одним из наиболее частых осложнений нелеченой или неконтролируемой АГ. Адекватный контроль АД проявляется в снижении риска развития в первую очередь геморрагического инсульта, частота которого значительно меньше в странах с эффективным лечением АГ. Для достижения целевого уровня АД (у всех пациентов $<140/90$ мм рт. ст., со снижением $<130/80$ мм рт. ст. у пациентов моложе 65 лет, но не меньше $120/70$ мм рт. ст.) рекомендуются лекарственные средства, блокирующие РАС (ингибиторы АПФ или БРА) с диуретиками или БКК. Назначение амлодипина этим пациентам вследствие отсутствия абсолютных противопоказаний, большой длительности действия и в целом хорошей переносимости препарата (встречается отечность лодыжек, корригируемая при снижении дозы) может быть рассмотрено как в монотерапии, так и в комбинации.

Пациенты с ревматическими заболеваниями вследствие большой распространенности АГ при воспалительных ревматических заболеваниях (ревматоидный артрит, псориаз и др.) и увеличения сердечно-сосудистого риска требуют повышенного внимания. Вместе с тем не во всех клинических рекомендациях выделяется эта популяция пациентов с АГ [2, 3]. В новых рекомендациях по АГ ISH 2020 г. отмечается, что для контроля АД следует отдавать предпочтение ингибиторам АПФ или БРА (гиперактивность РАС) в комбинации с БКК [6]. Необходимо избегать применения в течение длительного времени высоких доз нестероидных противовоспалительных средств, которые могут приводить к повышению АД.

Распространенность АГ увеличивается у пациентов с психическими расстройствами, в частности с депрессией. Психосоциальный стресс, который сопровождается

повышением АД, и психические расстройства увеличивают сердечно-сосудистый риск. Депрессия также связана с более высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, что свидетельствует о важности контроля АД. У пациентов с АГ и психическими заболеваниями АД следует снижать так же, как и в общей популяции, предпочтительно с помощью ингибиторов РАС и диуретиков с меньшей частотой фармакологических взаимодействий с антидепрессантами. В то же время БКК и α -адреноблокаторы следует применять с осторожностью у пациентов с ортостатической гипотензией, которая может возникать, например, на фоне приема ингибиторов обратного захвата серотонина; β -адреноблокаторы (не метопролол) следует применять при наличии тахикардии, связанной с приемом антидепрессантов и других антипсихотических препаратов.

ВРЕМЯ ПРИЕМА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Оптимальной схемой лечения пациентов с АГ является однократный прием антигипертензивных препаратов с приоритетом комбинированной терапии, что обеспечивает контроль АД в течение 24 ч, в т. ч. за счет повышения приверженности лечению. Однако остается открытым вопрос о наилучшем времени приема препаратов — утром или на ночь. Многоцентровое проспективное открытое исследование в 40 испанских центрах с включением 19 168 пациентов с АГ и различной коморбидностью (ожирение у 30%, СД у 24%, ХБП у 29%, анамнез сердечно-сосудистых событий у 10% пациентов) показало преимущества вечернего назначения антигипертензивной терапии [30]. В соответствии с протоколом пациенты принимали 1 и более антигипертензивных препаратов либо перед сном, либо вскоре после пробуждения. В среднем 53% пациентов получали БРА, ингибиторы АПФ — 24%, БКК — 43%, диуретики — 43%, ББ — 20%. Обращает на себя внимание высокая частота применения БКК, которые достоверно чаще назначались. Наиболее часто назначаемыми в виде монотерапии в обеих схемах лечения были БРА или ингибиторы АПФ и БКК (в основном амлодипин, 13% пациентов). Участники принимали в среднем 1,8 антигипертензивного препарата на 1 пациента [30].

За время наблюдения (медиана — 6,3 года) в группе пациентов, принимающих препараты перед сном, по сравнению с принимающими утром был достоверно более низкий показатель событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность или инсульт) на 45% [0,55 (95% ДИ 0,50–0,61), $p<0,001$] и каждого из ее отдельных компонентов ($p<0,001$ во всех случаях), т. е. вероятность сердечно-сосудистой смерти снизилась на 56% [0,44 (0,34–0,56)], ИМ — на 34% [0,66 (0,52–0,84)], коронарной реваскуляризации — на 40% [0,60 (0,47–0,75)], сердечной недостаточности — на 42% [0,58 (0,49–0,70)], инсульта — на 49% [0,51 (0,41–0,63)] (рис. 4). В этой группе отмечалось улучшение функционального состояния почек и более благоприятный липидный профиль. Таким образом, в крупномасштабном сравнительном исследовании реальной клинической практики было показано, что назначение антигипертензивных препаратов перед сном безопасно и в большей степени снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с утренним приемом [30].

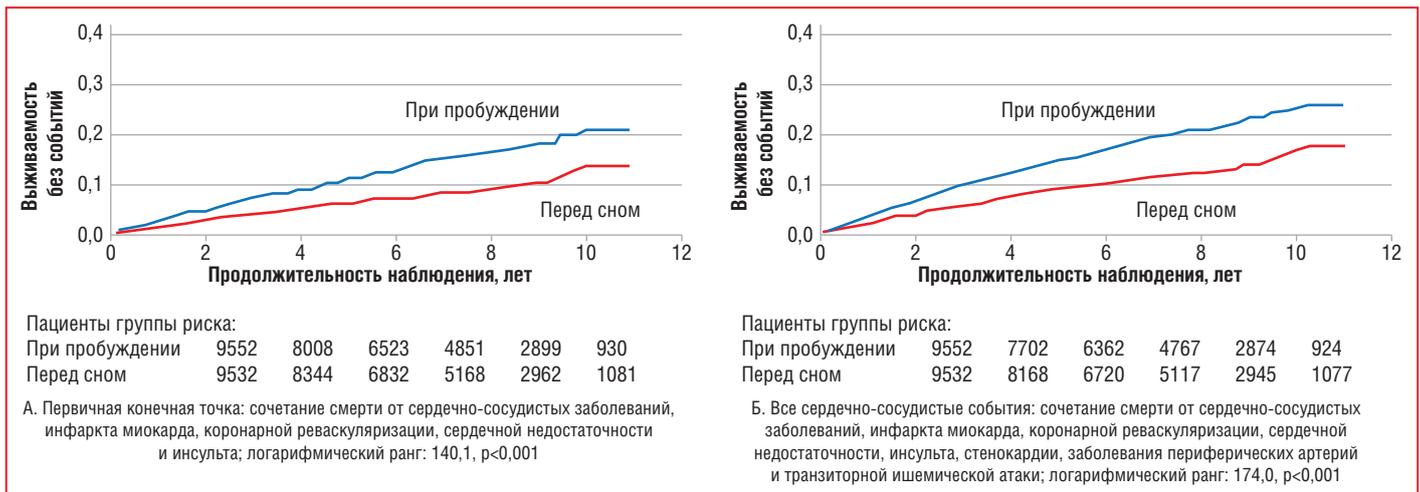


Рис. 4. Nuygia Chronotherapy Trial: кумулятивные кривые Каплана — Мейера риска сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от режима лечения АГ (при пробуждении или перед сном) [30]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной целью лечения пациентов с АГ является снижение сердечно-сосудистого риска путем достижения и поддержания целевых показателей АД, профилактики и коррекции органических поражений, других факторов сердечно-сосудистого риска и ассоциированных с АГ заболеваний. В этом плане контроль АД имеет первостепенное значение. Новая концепция лечения АГ с использованием комбинированной терапии во многих случаях предполагает назначение ингибиторов АПФ или БРА вместе с БКК, среди которых наибольшие доказательства эффективности имеет оригинальный амлодипин. В тех случаях, когда рекомендуется монотерапия АГ (у пациентов с низким риском с АГ 1-й степени, у которых систолическое АД <150 мм рт. ст., а также у пациентов с очень высоким риском с высоким нормальным АД, или у ослабленных, или у пожилых пациентов), выбор амлодипина позволяет быстро и надежно взять под контроль АД при высокой степени безопасности.

Литература

- Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441–450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EHS Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian journal of cardiology*. 2020;25(3):149–218 (in Russ.)].
- Matsuzaki M., Ogihara T., Umemoto S. et al. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011;29:1649–1659. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328348345d.
- MacDonald T.M., Williams B., Webb D.J. et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006986. DOI: 10.1161/JAHA.117.006986.
- Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertension*. 2020;38:982–1004. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002453.
- Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R. et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59:1124–1131. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167.
- Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387: 957–967. DOI: 10.1016/S0140–6736 (15) 01225–8.

- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:1321–1341. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000614.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159–2219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy151.
- The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981–2997. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981.
- Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906. DOI: 10.1016/S0140–6736 (05) 67185–1.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022–2031. DOI: 10.1016/S0140–6736 (04) 16451–9.
- Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417–2428. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182.
- Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R. et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1173–1181. DOI: 10.1016/S0140–6736 (09) 62100–0.
- Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation*. 2000;102:1503–1510. DOI: 10.1161/01.CIR.102.13.1503.
- Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217–2226. DOI: 10.1001/jama.292.18.2217.
- Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201–207. DOI: 10.1016/S0140–6736 (07) 60108–1.
- Briasoulis A., Agarwal V., Tousoulis D., Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart*. 2014;100:317–323. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304111.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–1898. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369.
- Corrao G., Rea F., Monzio Compagnoni M. et al. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged 85 years or older. *J Hypertens*. 2017;35:1432–1441. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001323.
- Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):8–21. [Treatment of arterial hypertension in patients 80 years of age and older and patients with senile asthenia. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2017;16(1):8–21 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728–8800-2017-1-8-21.
- Corrao G., Mazzola P., Monzio Compagnoni M. et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging*. 2015;32:927–936. DOI: 10.1007/s40266-015-0306-5.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>