

Роль антагонистов кальция в лечении пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ИБС

Ю.А. Карпов,
ФГУ РКНПК Росздрава, г.Москва

The role of calcium antagonists in the treatment of hypertensive patients with coronary artery disease

Yu.A. Karpov

Статья поступила в редакцию: 12.12.06. и принята к печати: 18.01.07.

К числу наиболее часто встречающихся сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относятся артериальная гипертензия (АГ) и различные формы ишемической болезни сердца (ИБС). Повышенное артериальное давление (АД) является одним из основных независимых факторов риска развития атеросклероза и ИБС, а также сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности [1; 2]. Результаты крупномасштабного исследования MRFIT свидетельствуют о том, что уровни систолического и диастолического АД тесно коррелируют с показателем смертности от ИБС [3]. Мета-анализ 17 рандомизированных клинических исследований, включавших более 47 тысяч больных с АГ показал, что активное снижение АД сопровождалось снижением сердечно-сосудистой смертности на 16%, развития новых случаев ИБС – на 20% и сердечной недостаточности – на 48% по сравнению с больными не получавшими антигипертензивной терапии [4].

Во многих исследованиях отмечается высокая встречаемость ИБС у больных с АГ [6; 5]. Артериальная гипертензия и ИБС имеют много общих признаков, и в первую очередь это относится к факторам риска, большинство из которых действуют одновременно при этих заболеваниях. При сочетании данных патологических состояний уровень неблагоприятного воздействия всех факторов значительно увеличивается. Основными механизмами неблагоприятного действия повышенного АД на развитие атеросклероза и ИБС являются: повреждение сосудистой стенки с нарушением эндотелиальной функции коронарных артерий; растущая гемодинамическая нагрузка на сердце с увеличением сердечного выброса, работы сердца, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и потребности миокарда в кислороде; повышение ЧСС с укорочением диастолы и уменьшением коронарного кровотока; развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Нередко отмеченный комплекс гемодинамических факторов приводит к формированию у больных АГ микрососудистой стенокардии на фоне непораженного атеросклерозом коронарных артерий. У этих больных, наряду с высокой потребностью в кислороде значительно гипертрофированного миокарда, одним из механизмов коронарной недостаточности может быть сосудистое ремоделирование. Под сосудистым ремоделированием понимают комплекс изменений в стенке мелких сосудов, сопровождающийся пролиферацией гладкомышечных клеток средней оболочки, увеличе-

нием (гипертрофией) средней оболочки и уменьшением просвета артерии. Подобные изменения приводят к увеличению сосудистого сопротивления и ограничению кровотока (снижение доставки кислорода к миокарду).

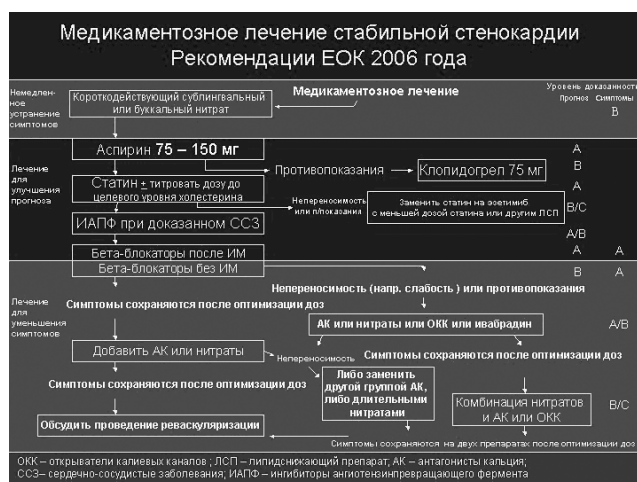
Основные цели терапии у больных ИБС и АГ и пути реализации

Главной целью лечения больных с АГ является достижение максимального снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7; 8]. Ведущую роль в ее реализации играет снижение повышенного АД до целевого уровня. Одновременно необходимо решать задачи по устранению или коррекции модифицируемых факторов риска: избыточный вес, курение, чрезмерное потребление соли, коррекция липидных показателей, компенсация сахарного диабета (СД) и лечение ассоциированных клинических состояний, одним из которых как раз и является ИБС [7; 8]. Основными целями лечения ИБС являются улучшение прогноза вследствие профилактики развития ИМ, сердечной недостаточности и внезапной смерти (продление жизни), а также устранение или значительное уменьшение выраженности стенокардии (ишемии миокарда) с улучшением качества жизни [9; 10].

Усилия по профилактике ИМ и смертности при ИБС в основном сфокусированы на снижении частоты острых тромботических событий и риска развития сердечной дисфункции. Эти цели достигаются внедрением модифицированного образа жизни и фармакологических вмешательств, направленных на 1) замедление прогрессирования атеросклероза, 2) стабилизацию атеросклеротической бляшки за счет уменьшения выраженности воспаления сосудистой стенки и защиты эндотелиальной функции, и 3) профилактику развития тромбоза, если эндотелиальная дисфункция или разрыв атеросклеротической бляшки все же происходит.

Современная стратегия лечения больных с ИБС для профилактики сердечно-сосудистых осложнений предполагает обязательное назначение антиагрегантных препаратов (аспирина 75–150 мг или клопидогреля 75 мг), липидснижающих средств (статины для достижения необходимого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, при необходимости с присоединением других липидмодифицирующих средств) и бета-блокаторов для лиц, перенесших ранее ИМ или страдающих сердечной недостаточностью [9; 10] (рисунок 1).

Рисунок 1.



Антагонисты кальция, снижающие частоту сердечных сокращений (верапамил), могут улучшать прогноз у больных после перенесенного ИМ без признаков сердечной недостаточности, что было продемонстрировано в исследовании DAVIT II. Поэтому, при наличии противопоказаний или непереносимости бета-блокаторов больным ИБС для снижения риска развития осложнений в постинфарктном периоде рекомендуется назначение верапамила [9]. Ингибиторы АПФ рекомендуются для лечения больных стабильной стенокардией с сопутствующей АГ, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, асимметричной дисфункцией левого желудочка, и после ИМ.

Вторая цель в лечении стабильной стенокардии, – минимизация или устранение симптомов болезни – достигается при использовании комплекса мероприятий: лекарственной терапии и инвазивного лечения. Частота приступов стенокардии и признаки ишемии миокарда (также как и немая ишемия) могут быть значительно уменьшены с помощью препаратов, снижающих потребность миокарда в кислороде и/или увеличивающих кровотоки в области ишемии. В качестве антиангинальных препаратов обычно применяют бета-блокаторы, антагонисты кальция и органические нитраты.

Бета-блокаторы уменьшают ЧСС и АД во время нагрузки, задерживают или предотвращают развитие болей и ишемических изменений ЭКГ. При подборе дозы ориентируются на частоту приступов, обычно стараются замедлить ЧСС до 55–60 уд/мин. Однако, необходимость контроля за назначением бета-блокаторов и встречающиеся побочные эффекты часто не позволяют врачу назначить препараты этого класса в эффективных дозировках.

Антагонисты кальция, в связи со своей доказанной в крупномасштабных исследованиях (ASCOT, INVEST) антиангинальной эффективностью, являются достойной альтернативой бета-блокаторам при лечении пациентов с ИБС. Этот класс препаратов особенно показан для лечения вазоспастической стенокардии. А в связи с тем, что антагонисты кальция, высокоэффективны в отношении снижения повышенного АД, их использование особо оправдано при сочетании у пациентов ИБС с АГ.

Преимущества недигидропиридиновых антагонистов кальция для пациентов с ИБС и АГ

Антагонисты кальция, несмотря на одинаковый механизм действия (неконкурентная блокада медленных кальциевых каналов L-типа в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки – другое название класса блокаторы кальциевых каналов), подразделяются на дигидропиридиновые производные (нифедипин, фелодипин, нитрендипин, лацидипин, амлодипин и др.), фенилалкиламины (верапамил) и бензотиазепины (дилтиазем). Последние две группы антагонистов кальция обладают в отличие от дигидропиридинов отрицательным инотропным (снижение сократительной способности миокарда) и отрицательным хронотропным (замедление ритма сердца) действием (рисунок 2).

Рисунок 2.

Сердечно-сосудистые эффекты антагонистов кальция			
Эффекты	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин и др. ДГП
Частота сердечных сокращений	↓↓↓↓	↓	↑
Функция синусового узла	↓	↓	↓
АВ-проводение	↓↓	↓	0
Сократимость миокарда	↓↓	↓	0↓
Снижение АД	++	+	+++
Сердечный выброс	+/-	+/-	↑
Коронарный кровоток	↑↑	↑↑	↑↑↑
Антиаритмическое действие	+++	+	0

Верапамил (Изоптин) – первый недигидропиридиновый антагонист кальция, нашедший широкое клиническое применение. В настоящее время успешно применяется в практике современная медленно высвобождающаяся форма Изоптина – Изоптин СР (240 мг).

Основные эффекты верапамила: периферическая вазодилатация, снижение АД, снижение постнагрузки, отрицательный инотропный эффект; дилатация коронарных артерий; замедление атриовентрикулярной (АВ) проводимости, рефрактерного периода АВ-узла, отрицательный хронотропный эффект; улучшение диастолической функции миокарда; улучшение коллатерального кровотока в зоне ишемизированного миокарда; уменьшение сердечного выброса (иногда); уменьшение активности симпатической нервной системы. Препарат показан для лечения стенокардии у больных без ИМ в анамнезе; стенокардии у лиц с ИМ в анамнезе без признаков сердечной недостаточности, с противопоказаниями к бета-блокаторам; стенокардии при сопутствующей АГ; безболевой ишемии миокарда; вазоспастической стенокардии; стенокардии при сопутствующей тахикардии (кроме тахикардии у больных с дополнительными путями проведения – синдромы WPW и LGL) и наджелудочковой экстрасистолии. Препарат принимается внутрь: 240–480 мг/сут. в 1–2 приёма в капсулах длительного действия. Изоптин СР обеспечивает поддержание необходимого уровня кон-

центрации препарата в течение суток, без пиков концентрации, и занимает лидирующую позицию среди антагонистов кальция по продолжительности действия, отношение ОЭ/МЭ для Изоптина СР составляет 82%. Антиангинальная эффективность верапамила может возрастать на протяжении нескольких месяцев регулярного лечения.

Возможности Изоптина СР для пациентов с атеросклерозом крупных сосудов

В исследовании APSIS (Angina Prognosis Study in Stockholm) было показано, что качество жизни (в основном определяется наличием и частотой приступов стенокардии) и отдаленный прогноз у 809 больных (средний возраст 59 лет, 31% женщин) стабильной стенокардией на фоне лечения метопрололом 200 мг один раз в день и верапамилом СР 240 мг 2 раза в день были одинаковыми [13] (рисунок 3). При этом, на фоне приема Изоптина СР достоверно снижался показатель агрегации тромбоцитов (рисунок 4).

Рисунок 3.

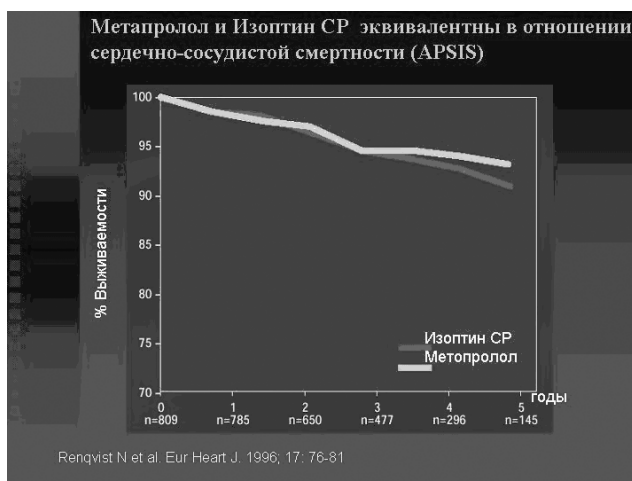


Рисунок 4.

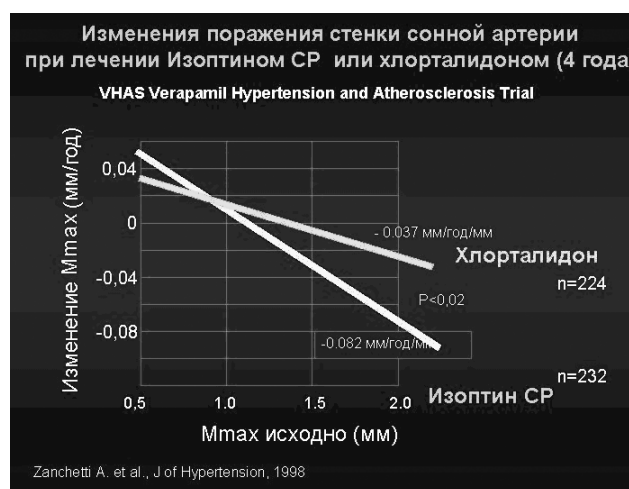


Комбинация сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, цереброваскулярные и периферические осложнения) на протя-

жении в среднем 3,4 года отмечены у 30,8% и 29,3% больных в группе метопролола и верапамила соответственно. Сердечно-сосудистая смертность была в каждой из групп 4,7%. Переносимость терапии была хорошей, из-за нежелательных явлений участие в исследовании прекратили 11,1% в группе метопролола и 14,6% в группе верапамила (различие недостоверно).

В этом исследовании было также показано, что у больных стабильной стенокардией показатель толщина интимы/медиа (ТИМ) и наличие атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях по данным ультразвукового исследования имеют важное прогностическое значение. Следует отметить, что показатель ТИМ сонной артерии является независимым от других факторов риска предиктором развития ИМ и мозгового инсульта [14]. Мониторирование состояния сосудистой стенки сонной артерии, обычно в области бифуркации, представляется удобной неинвазивной моделью для применения в клинической практике. В проспективном исследовании VHAS с участием 498 больных с АГ, принимавших верапамил, либо тиазидный диуретик хлорталидон, ультразвуковое исследование выявило более благоприятное влияние верапамила на показатель ТИМ сонных артерий (замедление скорости прогрессирования атеросклеротического процесса) в ходе 4-летнего наблюдения [15] (рисунок 5).

Рисунок 5.



В нескольких исследованиях было показано, что в группе больных, получавших разные антагонисты кальция (верапамил СР, нифедипин ГИТС, лацидипин), было замечено снижение скорости прогрессирования атеросклероза сонных артерий по данным ультразвукового исследования у больных АГ по сравнению с контрольной группой, при том, что снижение АД в сравниваемых группах было одинаковым [15–17]. Это может рассматриваться как дополнительное доказательство прямого антиатеросклеротического действия антагонистов кальция, в частности верапамила [18]. Наряду с уже ранее доказанной высокой эффективностью антагонистов кальция в лечении АГ у пожилых, появилось новое показание для их назначения – наличие атеросклероза сонных артерий у больного АГ [7; 8].