

Лечение артериальной гипертензии у лиц старшего возраста

А.О. ШЕВЧЕНКО, д. мед. н., профессор

/Российский государственный медицинский университет, Москва, РФ/

Резюме

Лікування артеріальної гіпертензії у осіб старшого віку

О.О. Шевченко

На фоні старіння в організмі людини відбувається низка змін, тому артеріальна гіпертензія (АГ) у осіб старшого віку має свої особливості патогенезу і підходів до лікування. Завдяки механізмам дії та особливостям фармакокінетики і фармакодинаміки діючих речовин – амлодипіну та лізиноприлу – Екватор є безпечним і дієвим засобом для лікування АГ у осіб старшого віку та може бути ефективно використаний у хворих із супутніми захворюваннями – ішемічною хворобою серця, дисциркуляторною енцефалопатією, цукровим діабетом, ожирінням, хронічним захворюванням нирок, атеросклерозом та гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, що підтверджено результатами численних клінічних досліджень.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, супутні захворювання, особи старшого віку, Екватор

Summary

Treatment of Arterial Hypertension in Elderly Patients

O.O. Shevchenko

The process of aging provokes some changes in human organism that cause the specifics of arterial hypertension (AH) pathogenesis and treatment approaches in elderly patients. The Ekvator medication, which is composition of amlodipine and lisinotril, due to its components' mechanisms of action, as well as the specifics of their pharmacokinetics and pharmacodynamics, is considered as safe and effective remedy for treatment of elderly patients with AH. Moreover, as numerous clinical studies suggest, the Ekvator may be applied efficiently in patients with such co-morbidities as coronary heart disease, dyscirculatory encephalopathy, diabetes mellitus, obesity, chronic kidney diseases, atherosclerosis, and left ventricular hypertrophy.

Key words: arterial hypertension, co-morbidities, elderly patients, Ekvator

В России, как и во многих странах мира, отмечается увеличение численности лиц старшего возраста. В России проживает примерно 24,5 млн человек в возрасте старше 60 лет, что составляет 17% населения страны (WHO Data and Statistics, 2009). Средняя ожидаемая продолжительность жизни среди лиц, достигших 60-летнего возраста, в России составляет примерно 14 лет; основной причиной смерти и потери способности самостоятельно обслуживать себя являются сердечно-сосудистые заболевания, одним из наиболее значимых факторов риска которых выступает артериальная гипертензия (АГ). Как показали результаты «Мониторинга эпидемиологической ситуации артериальной гипертензии в России», распространенность этого заболевания среди лиц старше 60 лет превышает 60%, при этом адекватную гипотензивную терапию получают менее 9% больных в возрасте 60 лет и менее 4% больных в возрасте 75 лет и старше (Шальнова С.А. и соавт., 2008).

На фоне старения в организме человека происходит ряд изменений, и АГ у лиц старшего возраста имеет свои особенности патогенеза и подходов к лечению.

В то время как уровни диастолического артериального давления (АД) повышаются примерно до 55-летнего возраста, а затем снижаются, уровни систолического АД с возрастом постепенно повышаются, независимо от пола и этнической принадлежности [1]. Следствием этого является высокая распространенность изолированной систолической гипертензии и повышение среднего пульсового давления у лиц старшего возраста.

В то время как в возрасте до 50 лет немалое влияние на риск нежелательных сердечно-сосудистых событий оказывают уровни диастолического АД, в старшем возрасте более важную роль играют уровни систолического АД. Показано, что среди лиц старшего возраста с неконтролируемой АГ изолированная систолическая гипертензия (ИСГ) выявляется в 80% случаев [2]. Наличие ИСГ повышает общую смертность вдвое, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – втрое [3].

Величина пульсового давления определяется разницей между систолическим и диастолическим АД; повышенное пульсовое давление, нередко выявляющееся у лиц старшего возраста, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий. Более того, негативное влияние повышенного пульсового давления на риск сердечно-сосудистых заболеваний сохраняется даже на фоне приема гипотензивных препаратов и снижения уровней систолического и диастолического АД. Анализ результатов исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) показал, что у больных, получавших гипотензивную терапию, повышение пульсового давления на 10 мм рт.ст. и более приводило к существенному повышению вероятности развития инсульта и сердечной недостаточности [4].

Высокая распространенность ИСГ и повышенного пульсового давления у лиц старшего возраста является прямым отражением структурных и функциональных изменений, происходящих в сердечно-сосудистой системе.

ЭКВАТОР® 20/10 мг

амлодипин 10 мг, лизиноприл 20 мг



**В два раза
больше аргументов!**



- ✓ Оригинальная фиксированная комбинация: стандартная и усиленная
- ✓ Плавное, равномерное антигипертензивное действие
- ✓ Индивидуальный подбор дозы
- ✓ Прием — 1 раз в сутки



Рихтер Гедеон

Основано в 1901 году

www.richter.com.ua

С возрастом развиваются дилатация аорты и крупных проводящих артерий, утолщение артериальных стенок, увеличение количества коллагеновых волокон в стенках сосудов и повышение минерализации (кальциноз) эластиновых волокон. Помимо того, что эти изменения могут быть следствием старения организма, они также отмечаются и на фоне АГ [5]. По сути, АГ ускоряет сосудистое старение организма.

Важную роль в развитии и прогрессировании возрастных изменений в сердечно-сосудистой системе играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Доказано, что нарушение эндотелиальной функции и активация РААС индуцируют фенотипические изменения в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, которые приобретают секреторные свойства, приводя к аккумуляции коллагена в стенках крупных артерий и к развитию гипертрофии артериол. В результате отмечается увеличение системного сосудистого сопротивления и повышенная чувствительность артерий к вазоконстрикторным стимулам. Ангиотензин II оказывает прямое и косвенное негативное действие, вызывает эндотелиальную дисфункцию и напрямую способствует развитию гипертрофии миокарда и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также ремоделированию сосудов [6]. Являясь мощным вазоконстриктором и индуктором вазопрессина, ангиотензин II обладает способностью повышать уровни альдостерона, активировать симпатическую систему, стимулировать агрегацию тромбоцитов и подавлять активность противосвертывающей системы крови, стимулировать выброс провоспалительных цитокинов и активировать НАДФН-оксидазу, увеличивающую продукцию активных соединений кислорода в несколько раз [7].

Повышение жесткости стенок крупных артерий, как правило, является причиной повышения систолического АД и систоло-диастолической разницы АД. В молодом возрасте крупные артерии эффективно уменьшают гидродинамический удар, создаваемый сердцем в систолу, вследствие чего гидродинамическая энергия систолического кровотока снижается, диастолического – повышается. Это позволяет осуществлять постоянную гемоперфузию органов и тканей. Снижение эластичности стенок артерий нарушает способность артерий сглаживать перепады АД в систолу и диастолу. Результатом снижения эластичности артериальных стенок является повышение систолического и снижение диастолического АД.

Уменьшение эластичности крупных магистральных артерий сопровождается повышением скорости распространения пульсовой волны, что также способствует повышению систолического АД и пульсового АД. Пульсовая волна, создаваемая в систолу сердца, распространяется по магистральным артериям, а затем отражается, доходя до места ответвления сосудов второго и третьего порядка, возвращаясь к аорте и левому желудочку. У молодых практически здоровых лиц скорость распространения пульсовой волны составляет примерно 5 м/с. При такой скорости распространения отраженная пульсовая волна возвращается уже после закрытия аортального клапана, способствуя повышению диастолического АД и повышая коронарный кровоток. У лиц старшего возраста и больных АГ скорость распространения пульсовой волны достигает 20 м/с, поэтому отраженная пульсовая волна достигает левого желудочка до закрытия аортального клапана,

повышая постнагрузку на сердце, и, накладываясь на систолическую волну, способствует повышению систолического АД.

Повышение систолического АД приводит к увеличению постнагрузки, характеризующейся силой, которую надо преодолеть левому желудочку для того, чтобы выбросить кровь в аорту. Следствием повышения постнагрузки является гипертрофия миокарда левого желудочка. Показано, что гипертрофия миокарда левого желудочка является одним из мощных предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных АГ и является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), внезапной смерти, сердечной недостаточности и инсульта [8].

У больных с гипертрофией миокарда левого желудочка нередко отмечается нарушение диастолической функции. На фоне диастолической дисфункции могут возникать симптомы сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса. У большинства таких больных выявляются снижение податливости, замедление расслабления миокарда левого желудочка, снижение резерва коронарного кровотока и как следствие – повышение давления наполнения левого желудочка и повышение давления в малом круге кровообращения. На фоне физической нагрузки у таких больных отмечается повышение давления в легочной артерии, приводящее к появлению одышки и являющееся причиной низкой толерантности к физическим нагрузкам. В итоге развивается застойная сердечная недостаточность, проявляющаяся слабостью, одышкой и застоем в легочном круге кровообращения.

Другой важной особенностью АГ у лиц старшего возраста является высокая частота сопутствующих заболеваний, усиливающих негативное влияние повышенного АД. Распространенность в популяции ИБС, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, почечных заболеваний и других патологий также повышается с возрастом; эти заболевания нередко сопутствуют АГ и увеличивают риск смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, риск смерти от инфаркта у лиц без сахарного диабета с уровнями систолического АД 160–180 мм рт.ст. ниже, чем у больных сахарным диабетом с систолическим АД 140 мм рт.ст. [9]. Чем выше абсолютный риск неблагоприятных событий, тем более выражен эффект гипотензивной терапии в данной популяции. Во многих крупных клинических исследованиях было показано, что адекватная гипотензивная терапия у лиц старшего возраста сопровождается более выраженным снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем у молодых.

Назначение гипотензивных средств в субоптимальных дозах из-за опасений развития побочных действий может быть одной из причин недостаточного контроля уровней АД у лиц старшего возраста. Так, сниженная активность рефлексов, связанных с барорецепторами, и уменьшение объема внутрисосудистой жидкости повышают риск развития ортостатической гипотонии [10]. Больные старшего возраста более чувствительны к гипонатриемии и гипокалиемии, в связи с чем на фоне приема диуретиков у них чаще развиваются мышечная слабость и нарушения ритма сердца [11]. Нарушения функций печени и почек способствуют увеличению периодов полувыведения и неблагоприятному повышению концентраций активных метаболитов лекарственных средств в крови и тканях организма. На фоне нарушений когни-

тивной функции пожилые больные нередко не соблюдают режим приема лекарственных средств [12].

Исследования показали, что, несмотря на более высокий риск побочных действий медикаментозной терапии, у лиц старшего возраста гипотензивные средства эффективно снижают риск смерти, острого коронарного синдрома, инсульта, сердечной недостаточности и деменции независимо от наличия сопутствующих заболеваний. Одним из первых опубликованных исследований, в котором была доказана необходимость лечения ИСГ у лиц старшего возраста, стало исследование SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), средний возраст участников которого составил 72 года ($n=4736$). Диуретик хлорталидон, к которому при необходимости добавлялся атенолол, более эффективно, чем плацебо, снижал риск инсульта, ИМ и общую смертность. Анализ в подгруппах показал, что наибольшее снижение риска нежелательных сердечно-сосудистых событий на фоне гипотензивной терапии отмечалось у лиц более старшего возраста [4]. В исследованиях Syst-Eur [13] и Syst-China [14] у больных ИСГ старше 60 лет снижение уровней АД на фоне приема дигидропиридинового антагониста кальция, к которому при необходимости добавляли ингибитор АПФ и диуретик, сопровождалось снижением риска развития инсульта на 42%, риска нежелательных коронарных событий, включая внезапную смерть, – на 26% ($p=0,03$). В недавно опубликованном исследовании HYVET [15] приняли участие 3845 больных в возрасте старше 80 лет с уровнем систолического АД выше 160 мм рт.ст. Больным после рандомизации назначали плацебо или тиазидовый диуретик (индапамид), к которому при необходимости добавляли ингибитор АПФ (периндоприл). Несмотря на то, что на фоне приема индапамида в комбинации с периндоприлом в максимальной дозе у половины больных снижения уровней АД ниже 150/80 мм рт.ст. достичь не удалось, к концу периода наблюдения (в среднем 1,8 года) на фоне активного лечения отмечалась тенденция к снижению частоты фатальных и нефатальных инсультов, правда, не достигшая уровня статистической значимости ($p=0,06$), а также достоверное снижение риска смерти от всех причин (-21% , $p=0,02$), смерти от инсульта (-39% , $p=0,05$) и проявлений сердечной недостаточности (-64% , $p<0,001$). Результаты всех контролируемых клинических исследований, проведенных в течение последних двух десятилетий, свидетельствуют о том, что у лиц старшего возраста с АГ диуретики, блокаторы β -адренорецепторов, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, будучи назначенными как в монотерапии, так и в комбинации, по сравнению с плацебо более эффективно снижают риск инсульта, инфаркта миокарда и смерти.

Вместе с тем, в более поздних исследованиях было показано, что антагонисты кальция и ингибиторы АПФ у больных старшего возраста могут обладать преимуществом перед другими классами лекарственных средств.

Так, результаты австралийского исследования ANBP-2 (Second Australian National Blood Pressure Study) показали, что в качестве начальных средств гипотензивной терапии у пожилых лиц мужского пола ингибиторы АПФ имеют преимущество перед диуретиками. В этом исследовании приняли участие 6083 больных в возрасте от 65 до 84 лет, которым в качестве начальной гипотензивной терапии назначались ингибиторы АПФ или диуретики, при

необходимости в дальнейшем добавлялись лекарственные средства других классов. Несмотря на одинаковое снижение уровней АД, через 4 года наблюдения частота смертных случаев и нежелательных сердечно-сосудистых событий среди лиц мужского пола, получавших гипотензивную терапию, основанную на ингибиторах АПФ, была ниже на 17% (95% ДИ: 0,71–0,97; $p=0,02$).

В исследовании VALUE приняли участие 15 245 больных с высоким риском нежелательных событий, средний возраст составил 67 лет. После рандомизации больные получали валсартан или амлодипин (Нормодипин – *прим. ред.*), к которым при необходимости для достижения целевых уровней АД добавлялись препараты других классов. В течение первых 6 месяцев после начала исследования более эффективное снижение уровней АД наблюдалось в группе больных, получавших амлодипин; на этом фоне отмечалось достоверно меньше смертей, инфарктов миокарда и инсультов. К концу исследования, спустя 4,2 года, достоверных различий в уровнях АД в группах больных, получавших амлодипин и валсартан, не отмечалось, однако продолжала сохраняться статистически достоверная разница в риске развития инфаркта миокарда (19%, $p=0,02$) и тенденция к меньшей частоте риска развития инсульта (15%, $p=0,08$) на фоне приема амлодипина [16].

В конце 2008 г. были опубликованы результаты исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [17], вызвавшего большой резонанс. Результаты этого крупного рандомизированного исследования, в котором участвовали преимущественно лица старшего возраста, убедительно доказали эффективность фиксированных комбинаций гипотензивных лекарственных средств, а также преимущество фиксированной комбинации, содержащей ингибитор АПФ и амлодипин, перед комбинацией ингибитора АПФ с тиазидовым диуретиком.

В исследование ACCOMPLISH были включены 11 400 больных АГ, средний возраст которых составил 68 лет (41% больных были старше 70 лет, максимальный возраст – 98 лет), с высоким риском развития нежелательных сердечно-сосудистых событий – инфаркт миокарда был в анамнезе у 23,5%, инсульт – у 13%, хронические почечные заболевания и снижение скорости клубочковой фильтрации – у 18,2%, у 60% был сахарный диабет, у половины – ожирение.

К моменту включения в исследование подавляющее большинство (97,2%) больных уже получали гипотензивные средства, 74,7% получали комбинированную терапию, включающую два и более лекарственных средства. При этом только у 37,5% больных были достигнуты целевые уровни АД ($<140/90$ мм рт.ст.). После рандомизации больным назначали препараты, содержащие фиксированную комбинацию ингибитора АПФ (бенazeприл) с амлодипином или гидрохлортиазидом. Первое важное наблюдение, сделанное исследователями, заключалось в том, что назначение гипотензивных средств в виде фиксированной комбинации позволило существенно повысить эффективность терапии – целевые уровни АД были достигнуты у более чем 80% больных (независимо от состава входивших в комбинацию лекарственных средств).

Исследование ACCOMPLISH было прекращено преждевременно по этическим соображениям в связи с явным преимуществом фиксированной комбинации ингибитора АПФ с амлодипи-

ном, на фоне приема которой частота нежелательных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия и реваскуляризация миокарда) оказалась ниже на 20% по сравнению с группой принимавших препарат, содержащий ингибитор АПФ и тиазидовый диуретик.

В Российской Федерации успешно применяется лекарственный препарат Экватор производства компании Гедеон Рихтер (Венгрия), содержащий фиксированную комбинацию ингибитора АПФ лизиноприла и дигидропиридинового антагониста кальция третьего поколения амлодипина. Будучи эффективным гипотензивным средством с хорошей переносимостью, Экватор может быть эффективно использован у пожилых больных АГ.

Лекарственные средства, входящие в состав препарата Экватор, обладают длительным периодом полувыведения, благодаря чему при приеме один раз в сутки в плазме крови поддерживается стабильная концентрация активных составляющих, что минимизирует возможность нежелательной активации симпатической нервной системы и снижает риск развития гипотонии и коллапсов. Во избежание избыточного снижения АД у больных старшего возраста, ранее не принимавших гипотензивные средства, лечение следует начинать с низких доз препарата – половина таблетки Экватор содержит 5 мг лизиноприла и 2,5 мг амлодипина.

Общепризнано, что использование комбинированной терапии позволяет добиться эффективного безопасного снижения уровней АД. Как было сказано выше, в патогенезе АГ у пожилых участвует целый ряд различных механизмов, и совместное назначение нескольких лекарственных средств с разными механизмами действия в невысоких дозах позволяет добиться хорошего эффекта на фоне минимального риска развития побочных действий. Более того, при совместном назначении лекарственных средств разных классов может наблюдаться взаимная нейтрализация побочных действий. Так, одним из наиболее частых побочных действий амлодипина является развитие прекапиллярных отеков, связанных с более выраженной дилатацией артериол и отсутствием влияния препарата на тонус венозных сосудов. Дополнительное назначение лизиноприла обуславливает снижение тонуса венозных сосудов и уменьшение прекапиллярного гидростатического давления, что приводит к снижению риска развития прекапиллярных отеков почти в 10 раз. Использование лизиноприла в низкой дозе в составе фиксированной комбинации с амлодипином сопровождается снижением риска возникновения сухого кашля – дозозависимого побочного действия, свойственного ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов к ангиотензину II и связанного с воздействием брадикинина на слизистую оболочку бронхов.

Безусловно, значимого снижения частоты развития нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных старшего возраста можно добиться только на фоне комбинированной гипотензивной терапии, включающей лекарственные средства, подобранные с учетом индивидуальных особенностей больного. Благодаря особенностям механизмов действия активных компонентов, входящих в его состав, Экватор, помимо гипотензивного действия, обладает благоприятным метаболическим, кардиопротективным, ренопротективным, ангиопротективным, антитромбоцитарным и антиатеросклеротическим действием (таблица).

Таблица. Механизмы действия Экватора

Лизиноприл	Экватор	Амлодипин
↓ биодоступности ангиотензина II	Гипотензивное действие	↓ тонуса ГМК сосудистой стенки
↓ пред- и постнагрузки миокарда ЛЖ ↓ гипертрофии и фиброза миокарда ЛЖ	Кардиопротективное действие	↓ постнагрузки миокарда ЛЖ ↓ потребности миокарда в O ₂ ↓ перфузии миокарда ↓ перегрузки ишемизированных кардиомиоцитов кальцием ↓ гипертрофии миокарда ЛЖ
↓ жесткости артериальной стенки ↑ брадикининзависимой дилатации эндотелиальной функции	Ангиопротективное действие	↓ жесткости артериальной стенки ↑ эндотелиальной функции ↑ биодоступности NO
↑ фибринолиза (↓PAI-I)	Антитромбоцитарное действие	↑ биодоступности NO
↑ стабильности атеросклеротической бляшки ↓ индуцируемой ангиотензином II стимуляции и пролиферации ГМК артериальной стенки ↓ миграции моноцитов/макрофагов ↓ образования коллагенового матрикса	Антиатеросклеротическое действие	↑ стабильности атеросклеротической бляшки ↓ пролиферации и миграции ГМК артериальной стенки ↓ избыточной секреторной активности соединительнотканых клеток ↓ активности MMP ↓ окисления ЛПНП в клеточной мембране
↓ протеинурии	Нефропротективное действие	↓ гломерулосклероза за счет прямого антимитогенного действия

Примечания: ЛЖ – левый желудочек, ГМК – гладкомышечные клетки, PAI-I – ингибитор активатора плазминогена, MMP – матриксные металлопротеиназы, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Лизиноприл является исходно активной лекарственной формой с длительным периодом действия и практически не связывается с белками крови. Отсутствие биотрансформации в печени позволяет эффективно и безопасно применять его у больных с различными нарушениями функции печени. На эффективность и безопасность лизиноприла не оказывают влияние ни прием алкоголя, ни совместное назначение других лекарственных средств, включая сердечные гликозиды, антикоагулянты, антиаритмические средства и др.

Гипотензивное действие лизиноприла связано с ингибированием ангиотензинпревращающего фермента, на фоне которого существенно снижаются уровни ангиотензина II в крови и тканях, и с некоторым повышением биодоступности брадикинина. Препарат вызывает сбалансированную системную артериальную и венозную вазодилатацию, уменьшает задержку соли и воды в организме, снижая синтез альдостерона, увеличивает сердечный выброс и ударный объем [18]. Уменьшая биодоступность ангиотензина II, лизиноприл улучшает выживаемость больных хронической сердечной недостаточностью за счет улучшения сократительной функции миокарда, уменьшения гипертрофии кардиомиоцитов, подавления пролиферации соединительнотканых клеток и накопления коллагена в миокарде, а также снижения симпатического тонуса и повышения чувствительности кардиомиоцитов к блокаторам β-адренорецепторов [19]. Именно влиянием на гипертрофию и фиброз миокарда объясняется способность препарата более эффективно снижать риск развития пароксизмов мерцательной аритмии по сравнению с «истинными» антиаритмическими средствами – недигидропиридиновыми антагонистами кальция верапамилом и дилтиаземом [20]. У боль-

ных, перенесших инфаркт миокарда, на фоне приема лизиноприла снижается риск внезапной смерти.

Целесообразность применения лизиноприла у больных ИБС обусловлена тем, что за счет улучшения субэндокардиальной перфузии и снижения нагрузки на сердце препарат обладает антиишемическим действием. Лизиноприл повышает биодоступность оксида азота (NO) и обладает способностью восстанавливать эндотелиальную функцию, а также антиатеросклеротическим действием за счет уменьшения пролиферации и миграции гладкомышечных клеток интимы и антитромботическим действием, обусловленным способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов и повышать биодоступность тканевого активатора плазминогена [21].

В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что лизиноприл обладает благоприятным метаболическим профилем, уменьшая выраженность инсулинорезистентности у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом [22]. У больных сахарным диабетом даже с «нормальными» уровнями АД ингибиторы АПФ могут снижать риск развития нефропатии и ретинопатии. В двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании EUCLID [23] назначение лизиноприла сопровождалось снижением частоты развития и прогрессирования ретинопатии на 50% (95% ДИ 0,28–0,89). У больных хроническими почечными заболеваниями назначение лизиноприла приводит к уменьшению протеинурии, что обусловлено ренопротективным действием препарата.

Амлодипин является дигидропиридиновым антагонистом кальция третьего поколения, который, помимо «классического» действия, обусловленного блокадой L-каналов гладкомышечных клеток сосудистой стенки, сопровождающейся уменьшением тонуса артерий и артериол и снижением уровней АД, обладает целым рядом дополнительных плейотропных эффектов. Так, встраиваясь в клеточную мембрану, молекулы препарата блокируют проникновение туда активных соединений кислорода и подавляют перекисное окисление липидов. В эксперименте показано, что R⁺ энантиомер амлодипина стимулирует эндотелиальную NO-синтазу, что приводит к увеличению синтеза оксида азота и улучшению эндотелиальной функции. Также в ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что амлодипин обладает антитромбоцитарным, антипролиферативным и антиатеросклеротическим действием.

Мета-анализ результатов 18 клинических исследований, в которых участвовали 1896 больных ИСГ в возрасте старше 60 лет, показал, что амлодипин является эффективным гипотензивным средством как в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами, не вызывает ортостатической артериальной гипотонии и может эффективно назначаться у больных сахарным диабетом и протеинурией [24]. Также показано, что на фоне устойчивого гипотензивного действия на протяжении 24 часов препарат не ухудшает показатели церебрального кровотока у пожилых больных АГ [25]. Анализ результатов исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) показал, что у больных старше 65 лет амлодипин более эффективно, чем атенолол, снижал риск нежелательных сердечно-сосудистых событий, а также риск развития сахарного диабета и нарушений функции почек [26].

Амлодипин обладает выраженным антиангинальным действием [27] и потенцирует антиангинальное действие блокаторов β-адренорецепторов. Это единственный антагонист кальция, который можно безопасно назначать у больных хронической сердечной недостаточностью с постинфарктным кардиосклерозом, ишемической кардиомиопатией или дилатационной кардиомиопатией [28]. Результаты клинических исследований CAMELOT [29] и PREVENT [30] показали, что амлодипин замедляет прогрессирование атеросклероза коронарных и сонных артерий.

Уменьшение протеинурии на фоне приема амлодипина было доказано не во всех исследованиях, но как показали М. Тепел и соавторы, у больных хроническими заболеваниями почек, находящихся на гемодиализе, назначение амлодипина сопровождается значительным снижением риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий [31]. Амлодипин снижает давление в легочной артерии у больных ХОБЛ и «легочным сердцем» [32].

Мета-анализ результатов 12 исследований с участием 94 338 больных показал, что по сравнению с другими гипотензивными средствами (диуретики, блокаторы β-адренорецепторов, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов) амлодипин в большей степени снижает риск инсульта (ОР=0,81, p<0,0001) и инфаркта миокарда (ОР=0,93, p=0,03) [33].

Таким образом, благодаря механизмам действия и особенностям фармакокинетики и фармакодинамики входящих в состав действующих веществ – амлодипина и лизиноприла – Экватор является безопасным и действенным средством для лечения АГ у лиц старшего возраста и может быть эффективно использован у больных с сопутствующими заболеваниями – ишемической болезнью сердца, дисциркуляторной энцефалопатией, сахарным диабетом, ожирением, хроническими заболеваниями почек, атеросклерозом коронарных, сонных и периферических артерий и гипертрофией миокарда левого желудочка, что подтверждается результатами многочисленных клинических исследований.

Литература

1. Chobanian A.V. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 789.
2. Ong K.L. // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 69.
3. Hoffman I. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 2307.
4. SHEP Cooperative Research Group // JAMA. – 1991. – Vol. 265. – P. 3255.
5. Smulyan H., Safar M.E. // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132. – P. 233.
6. Simon G. // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22, №1. – P. 3.
7. Desideri G. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 1218.
8. Kastrup A. et al. // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 2385.
9. Naik A.D. et al. // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 1361.
10. Kapoor W.N. // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1856.
11. Crubb B.P. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1004.
12. Goldstein G. // Hypertension. – 1990. – Vol. 15. – P. 361.
13. Staessen J.A. et al. // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 757.
14. Liu L. et al. // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16. – P. 1823.
15. Beckett N.S. et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1887.
16. Julius S. et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 2022.
17. Jamerson K. et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 2417.
18. Uretsky B.F. et al. // Am. Heart. J. – 1988. – Vol. 116. – P. 480.
19. Gilbert E.M. et al. // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 472.
20. L'Allier P.L. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – Vol. 44. – P. 159.
21. Mancini G.B. // Clin. Invest. Med. – 2000. – Vol. 23. – P. 144.
22. Reisin E. et al. // Hypertension. – Vol. 30. – P. 140.
23. Chaturvedi N. et al. // Lancet. – Vol. 351. – P. 28.
24. Chandrasekhar A. // J. Ind. Acad. Geriatrics. – 2005. – Vol. 1. – P. 42.
25. Pandita-Gunawardena N.D., Clarke S.E. // Age Ageing. – 1999. – Vol. 28. – P. 451.
26. Daviglus M.L. et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 114 (Suppl. 2). – P. 896.
27. Deanfield J.E. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. – Vol. 24. – P. 1460.
28. Packer M. et al. // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1107.
29. Nissen S.E. et al. // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2217.
30. Pitt B. et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1503.
31. Tepel M. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23. – P. 3605.
32. Цветкова О.А. и др. // Рус. мед. журн. – 2005. Т. 13, №7. – С. 425.
33. Wang J.G. et al. // Hypertension. – 2007. – Vol. 50. – P. 181.