ПРИМЕНЕНИЕ ДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Ю.А. Карпов, В.В. Буза

ФГУ РКНПК Росздрави, Москва

Применение дигидропиридиновых антагонистов кальция для лечения артериальной гипертензии у пожилых больных

Ю.А. Карпов, В.В. Буза

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрави, Москва

Приводятся доказательства относительно необходимости активного лечения артериальной гипертензии (АГ) у пожилых больных. Обсуждаются особенности патогенеза АГ у лиц пожилого возраста, связанные с преимущественной потерей эластических свойств крупных артерий и объясняющие высокую распространенность у них изолированной систолической АГ. Обосновываются преимущества дигидропиридиновых антагонистов кальция (ДПАК) в лечении АГ у пожилых больных, рассматриваются вопросы безопасности их применения. Анализируются данные клинических исследований. Проводится анализ целевых уровней артериального давления при антигипертензивном лечении пожилых больных АГ. Делается заключение о том, что ДПАК являются препаратами выбора для лечения АГ у пожилых больных.

Ключевые слова: дигидропиридиновые антагонисты кальция, пожилые больные, изолированная систолическая артериальная гипертензия, целевые уровни артериального давления

РФК 2006; 1: 59-63

Antihypertensive treatment in elderly patients with dihydropyridine calcium antagonists.

Y.A. Karpov, V.V. Buza

Russian cardiological research and production complex of Roszdrav, Moscow

The proofs of necessity of active arterial hypertension (AH) treatment in elderly patients are given. Peculiarities of pathogenesis of AH in elderly patients, connected predominantly with loss of big arteries elasticity and reasoning widely spread of isolated systolic AH in these patients, are discussed. Advantages of dihydropyridine calcium antagonists (DPCA) for AH treatment in elderly patients are proved, safety of treatment with DPCA is discussed. Data of clinical studies is analyzed. Analysis of target levels of blood pressure for antihypertensive treatment in elderly hypertensive patients is made. As a conclusion DPCA are the medicines of choice for AH treatment in elderly patients.

Key words: dihydropyridine calcium antagonists, elderly patients, isolated systolic arterial hypertension, target levels of blood pressure.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:59-63

В настоящее время около 27 млн граждан России старше 60 лет страдают артериальной гипертензией (АГ) [1]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, поражая 30 из 100 человек в возрасте 55-65 лет, 39 из 100 в возрасте 65-74 лет и 42 из 100 в возрасте 75 лет и старше [2]. При этом уровень систолического артериального давления (САД) увеличивается с возрастом постоянно, а диастолического артериального давления (ДАД) лишь до 55 лет, а затем снижается, что приводит к увеличению с возрастом частоты изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ), которая является частой формой АГ у пожилых лиц. По данным Фремингемского исследования, даже если в возрасте от 55 до 65 лет у индивидуума уровень АД не повышен, вероятность развития АГ в течение всей жизни составляет 90%

[2]. Тот факт, что у 9 из 10 лиц среднего возраста в течение последующей жизни может установиться АГ и связанный с ней более высокий риск развития осложнений, подчеркивает важность этой проблемы для лиц пожилого возраста.

Несмотря на все усилия по борьбе с АГ, в нашей стране лечение дает эффект только у 17,5 % женщин и у 5,7 % мужчин, страдающих АГ [3]. Если эффективность лечения АГ у мужчин практически не зависит от возраста и колеблется от 4 до 7 %, то у женщин, с возрастом она даже уменьшается. Так, если до 50 лет положительный эффект наблюдается при лечении у каждой пятой женщины, то в последующем их число уменьшается до 8%. Артериальная гипертензия является одним из самых мощных предикторов поражения органов-мишеней и связанной с

этим заболеваемостью и смертностью. АГ увеличивает риск развития ИБС и инсульта, которые являются основными причинами смерти как у мужчин, так и у женщин, а также риска развития хронической почечной недостаточности (ХПН), деменции и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Следует отметить, что у пожилых больных уровень развития сердечно-сосудистых событий (ССС) в 3-4 раза выше, чем у более молодых индивидуумов с таким же уровнем САД и ДАД.

В прошлом врачи неохотно лечили пожилых больных АГ, в большинстве случаев из-за боязни развития побочных эффектов гипотензивных препаратов. Долгое время считалось, что повышение АД – это просто признак старения и даже существовали возрастные нормы АД. Сейчас установлено, что несмотря на повышение распространенности АГ с возрастом, это не является естественным процессом, сопровождающим старение, а скорее наличие повышенного АД ускоряет «старение» сердечно-сосудистой системы. Существует большой арсенал эффективных гипотензивных препаратов, которые безопасны для использования у пожилых пациентов. Результаты многих клинических исследований показали, что пожилые больные «отвечают» на лечение и придерживаются его как и более молодые, страдающие АГ.

Другой причиной, по которой врачи неохотно лечили лиц пожилого возраста с АГ, было недостаточное осознание важности того факта, что повышение САД представляет даже большую угрозу, чем повышение ДАД, а в пожилом возрасте, как уже указывалось, ИСАГ является распространенной формой АГ. Многие годы важность снижения уровня САД <140 мм рт.ст. недооценивалась. Сейчас очевидно, что уровень САД является наиболее важным предиктором развития неблагоприятных ССС, особенно у пожилых пациентов. По данным Фремингемского исследования в 91 % случаев по уровню САД удалось правильно предсказать необходимость лечения гипотензивными препаратами, тогда как по уровню ДАД только в 22 % случаев [4]. Даже повышение уровня САД в пределах 140-149 мм рт.ст. увеличивает риск ССС на 50 % по сравнению с уровнем САД <140 мм рт.ст.

Особенности патогенеза АГ у лиц пожилого возраста

Формирование АГ в пожилом возрасте имеет некоторые особенности. Несмотря на уменьшение общего объема плазмы по мере старения, уровни ренина, ангиотензина II, альдостерона, как правило, у пожилых больных снижены. Главной причиной является прогрессирующее снижение с возрастом эластичности крупных артерий. Этот процесс вызван та-

кими патофизиологическими процессами как повреждение эндотелия, пролиферация клеток, образование фиброзной ткани, которые связаны с увеличивающимся по мере старения человека количеством таких факторов риска как гиперлипидемия, сахарный диабет (СД), курение и др., приводящие к развитию и ускорению прогрессирования атеросклеротического процесса. Потеря эластичности или Compliance сосудов приводит к двум взаимодополняющим механизмам: 1) уменьшению буферных свойств крупных артерий; 2) конвергенции волн отражения и изгнания (из-за более раннего появления волн отражения). Эти механизмы приводят к повышению САД [5]. Вследствие этих же причин уменьшается уровень ДАД, приводя к увеличению уровня пульсового АД (ПД=САД-ДАД), которое является даже более важным предиктором ССС, чем уровень САД. Было показано, что у пожилых пациентов при одном и том же уровне САД и более низком уровне ДАД (и соответственно большем пульсовом АД) прогноз был хуже, чем у лиц с более высоким уровнем ДАД.

Применение антагонистов кальция для лечения АГ

Внедренные в клиническую практику более 30 лет назад антагонисты кальция (АК) играют важную роль в лечении АГ как у молодых, так и особенно у пожилых больных. Антагонисты кальция представляют гетерогенную группу препаратов с различным влиянием на миокард, синоатриальный и атриовентрикулярный (АВ) узел, тонус коронарных и периферических сосудов. Механизм их действия заключается в блокаде L-типа кальциевых каналов, что приводит к уменьшению поступления в гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоцитов ионов кальция, играющих важнейшую роль в сопряжении возбуждения и сокращении. Блокада этих каналов сопровождается вазодилатацией и соответственно снижением системного периферического сопротивления [6]. АК традиционно разделяют на 3 группы: фенилалкиламины (верапамил), бензотиазепины (дилтиазем) и наиболее многочисленную группу - дигидропиридины (нифедипин, нитрендипин, амлодипин, фелодипин, лацидипин и др.) Дигидропиридиновые антагонисты кальция (ДПАК) более селективно связываются с рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, в то время как остальные АК (не дигидропиридиновые АК) связываются с L-типом кальциевых каналов, как периферических сосудов, так и кардиомиоцитов. Таким образом не-ДПАК (верапамил и дилтиазем) обладают более выраженным негативным инотропным действием, в то время как ДПАК вызывают более выраженную периферическую вазодилатацию.

По механизму действия ДПАК особенно подходят для лечения пожилых пациентов с АГ, у которых повышение АД вызвано увеличением жесткости артериальной стенки и снижением ее комплаенса. Эти предпосылки подтверждают клинические исследования по лечению АГ у лиц старшего возраста; во многих из них базовыми препаратами были АК.

Клинические исследования по лечению АГ у лиц пожилого возраста

До 1985 г. в клинические исследования по лечению АГ, больных пожилого возраста либо не включали, либо они составляли незначительную долю среди участников. С 1985 г. стали проводиться исследования, в которые специально включали пожилых лиц с АГ. Эти исследования можно разделить на 3 группы: 1) 3 исследования по оценке эффективности и безопасности снижения АД при ИСАГ (SHEP, Syst-Eur, Syst-China); 2) 5 исследований, в которые включали лиц с повышенным уровнем САД, ДАД или систолической формой АГ (EWPHE, STOP-Hypertension, STONE, MRC); 3) исследования, где сравнивали различные препараты для лечения АГ у пожилых (STOP-Hypertension-2).

Ранее уже упоминалось, что уровень САД у пожилых пациентов является более важным фактором риска развития ССС, чем ДАД, поэтому понятен интерес исследователей в плане изучения влияния снижения САД на прогноз у пожилых. В исследовании Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) было включено 4695 пациентов в возрасте 60 лет и старше с уровнем САД 160-219 мм рт. ст. и ДАД менее 95 мм рт. ст. [7]. Они были рандомизированы либо в группу ДПАК нитрендипина, 10-40 мг/сут, с возможным добавлением эналаприла и гидрохлоротиазида, либо плацебо. Первичной конечной точкой исследова-

ния было количество инсультов, а вторичной – неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Через 2 года САД снизилось на 13 и 23 мм рт.ст., ДАД на 2 и 6 мм. рт. ст. в группе плацебо и нитрендипина соответственно. Средняя разница в уровне АД составила 10.1/4.5 мм рт.ст., что привело к снижению частоты развития всех инсультов на 42 % ($p<0,003$) и нефатальных инсультов на 44% ($p<0,007$), при этом количество смертельных и несмертельных ССС, включая внезапную смерть, снизилось на 26% ($p=0,03$).

В исследовании Systolic Hypertension in China (Syst-China), которое проводилось в Китае, критерии включения были такими же, как и в европейском исследовании, однако вторым препаратом, который можно было добавлять к нитрендипину был каптоприл. Нитрендипин получали 1253 пациента, а в группе плацебо был рандомизирован 1141 пациент. Через 3 года были получены сходные результаты: САД снизилось на 20 и 10,9 мм рт. ст., ДАД – на 5,0 и 1,9 мм рт. ст. в группе нитрендипина и плацебо соответственно, что привело к статистически значимому снижению риска развития инсультов (38%) и на 37 % всех ССС в группе активного лечения по сравнению с плацебо [8].

В исследовании Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) с похожим протоколом в качестве базовой терапии был выбран диуретик, разница между группой активного лечения и плацебо 11/3 мм рт.ст. привела к снижению количества инсультов на 36% и ССС и неблагоприятных коронарных событий на 32 и 27% соответственно. В остальных исследованиях, в которые включали пациентов не только с систолической, но и диастолической, и смешанной формой АГ (EWPHE, STOP-Hypertension, STONE, MRC trials) (см. таблицу), также были получены схожие данные о благоприятном эффекте снижения АД у пожилых па-

Таблица. Результаты различных исследований по лечению больных артериальной гипертензией

Исследование	Уровень АД в группе плацебо	Уровень АД в группе лечения	Разница в уровне АД	Инсульт, %	CHD, %	CV Events, %	СС смертность, %	Общая смертность, %
SHEP [4]	155/71	144/68	-11/-3	-36*	-27	-32*	-20	-13
Syst-Eur [6]	161/83	151/78	-10/-5	-42*	-26*	-31*	-27	-14
Syst-China [7]	159/84	151/81	-9/-3	-38*	-37	-37*	-39*	-39*
EWPHE [9]	167/90	148/85	-19/-5	-32	-47*	-38*	-27*	-9
STOP-Hyper [10]	186/96	167/87	-19/-8	-47*	-13	-40*	Нет данных	-43*
Cooper [11]	180/89	162/78	-18/-11	-42*	+3	Нет данных	-22	-3
MRC [12]	168/85	152/76	-16/-9	-25*	-19	-17*	-9	-3
STONE [13]	156/90	146/87	-9/-5	-57*	-6	-60*	-26	-45*

* различия статистически достоверны

циентов, особенно в плане инсультов. Staessen и Wang [9] обобщив данные 8 плацебоконтролируемых исследований с 15 693 пожилыми пациентами в мета-анализа, показали, что активная терапия за счет большего снижения уровня АД привела к статически достоверному снижению общей смертности – на 13%, сердечно-сосудистой смертности – на 18 %, всех ССС – на 32 %, инсультов – на 30%, неблагоприятных коронарных событий – на 23%. Следует отметить, что наиболее благоприятный эффект от снижения АД был у больных старше 70 лет.

Большинство участников перечисленных исследований были моложе 80 лет. По данным мета-анализа Gueyffier и соавт., включавшего 1670 пациентов старше 80 лет, лечение АГ приводит в этой группе к статистически значимому снижению количества инсультов на 33%, основных ССС на 22%. Однако окончательный ответ о пользе снижения АД у пациентов старше 80 лет должны дать результаты продолжающегося в настоящее время исследования – Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), специального спланированного для изучения этого вопроса [10].

Выбор антигипертензивного препарата у пожилых пациентов. Целевой уровень АД

Вопрос о том, какой антигипертензивный препарат лучше назначать пожилым пациентам с АГ, изучался в исследовании STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients With Hypertension) [11]. В исследовании сравнивали результаты традиционной гипотензивной терапии прием диуретиков и бета-адреноблокаторов и терапии, основанной на ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и ДПАК. В него было включено 6614 пожилых пациентов в возрасте от 70 до 84 лет (САД ≥ 180 мм рт.ст. и ДАД ≥ 105 мм рт.ст.). Они были рандомизированы либо к обычному лечению (атенолол, метопролол, пиндолол или гидрохлоротиазид плюс амилорид) или новым препаратам (иАПФ, ДГПАК – использовался фелодипин или исрадипин). Во всех группах было достигнуто одинаковое снижение уровня АД. При этом разницы ни по одной из конечных точек получено не было.

Согласно современным рекомендациям, уровень целевого АД не зависит от возраста пациента [3,13,14]. Следует напомнить, что в классическом исследовании Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study, [15] где изучали вопрос об оптимальном уровне АД (базисный препарат ДПАК – фелодипин) у более чем 18 000 участников, треть которых были старше 65 лет. Минимальный уровень развития ССС отмечался при АД 138/83 мм рт.ст. При анализе эта

цифра была одинаковой, как у пожилых, так и более молодых пациентов, страдающих АГ.

Преимущества ДПАК у пожилых пациентов

Антагонисты кальция у пожилых пациентов помимо снижения количества инсультов и других ССС, обладают рядом преимуществ. Во-первых, они являются метаболически нейтральными. В большом сравнительном исследовании, Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) где длительно действующая форма нифедипина сравнивалась с комбинацией гидрохлоротиазида и амилорида, в группе диуретика отмечалось более частое развитие гипергликемии и гиперурикемии, что привело к увеличению случаев развития СД и подагры. В группе диуретика также чаще отмечалась гипокалиемия (6.2% против 1.9% в группе нифедипина). В уже упомянутом исследовании Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) частота гипокалиемии в группе лечения диуретиком в низкой дозе была 7.2%. В группе пациентов, у которых развивалась гипокалиемия, пользы от снижения АД не было (уровень ССС был таким же, как в группе плацебо). Во-вторых, согласно проведенным исследованиям, более чем у 80% пожилых пациентов с АГ отмечаются сопутствующие заболевания, которые влияют на выбор гипотензивной терапии. Антагонисты кальция могут безопасно использоваться у пожилых больных с такими сопутствующими заболеваниями, как синдром слабости синусового узла, заболевания периферических сосудов, подагра, гиперлипидемия и хронические обструктивные заболевания легких. Эти препараты редко вызывают ортостатическую гипотензию, что особенно важно у этой группы больных. В дополнительном анализе исследования Syst-Eur было показано, что терапия, основанная на ДПАК, снижает количество случаев деменции на 50%. При этом снижение было достоверным как для болезни Альцгеймера, так и других видов деменции.

Есть данные по эффективному применению ДПАК и в российской популяции больных АГ. Эффективность применения длительнодействующей формы нифедипина (Кордафлекс 20 мг) изучали с помощью проведения суточного мониторирования АД (СМАД) у 20 пожилых больных в возрасте 60-74 лет. Через 12 нед терапии по данным СМАД наблюдалось выраженное снижение среднесуточного САД, САД в дневные и ночные часы на 20%, 21% и 19% ($p < 0,05$). Также отмечалось снижение среднесуточного ДАД, ДАД в дневные и ночные часы на 15%, 15% и на 18% ($p < 0,05$). Терапия длительнодействующей формой нифедипина привела к снижению величины суточного, дневного и ночного пульсового АД

на 25%, 28% и 20% ($p < 0,05$). Антигипертензивное действие препарата было достигнуто за счет выраженного снижения периферического сопротивления (на 22% $p < 0,05$). Также на фоне терапии отмечалось улучшение психосоматического статуса и качества жизни пациентов. Общий балл социальной адаптации увеличился на 41% с одновременным улучшением когнитивной функции.

Таким образом, ДПАК с учетом патофизиологического механизма действия, доказанного влияния на

частоту ССС, наличия благоприятного профиля безопасности, метаболической нейтральности, снижения частоты развития деменции, возможности применения у лиц с множественными сопутствующими заболеваниями можно считать препаратами выбора для лечения АГ у пожилых больных. В недавних европейских рекомендациях по лечению АГ [13] и Российских рекомендациях по лечению АГ [3] указывается, что при АГ у лиц пожилого возраста необходимо применять длительно-действующие АК.

Литература

1. Об итогах Всероссийской переписи населения 2002 г. www.perepis2002.ru
2. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA 2002; 287:1003–1010.
3. ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004. Приложение 4.
4. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. Hypertension 2001; 37: 869–874.
5. Korner PL. Resistance control in hypertension. J Hypertens 1989; 7 (Suppl): 125–134
6. Epstein M: Calcium antagonists in clinical medicine Hanley/Belfus, Inc 492–494.
7. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997; 350: 757–764.
8. Liu L, Wang LG, Gong L, et al., for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative. Comparison of active treatment and placebo in old Chinese patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens 1998; 16: 1823–1829.
9. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2000; 355: 865–872.
10. Bulpitt CJ et al. Hypertension in the Very Elderly Trial [HYVET]. Drugs Aging 2001; 18: 151–64.
11. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751–1756.
12. ALLHAT Investigators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–2997.
13. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. 2003 May 21; 289(19):2560–71
14. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. 2003 Jun; 21(6): 1011–1053
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al., for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. Lancet 1998; 351: 1755–1762.
16. Петров В.И., Недогода С. В. Мониторинг, диагностика и лечение артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. М.2001 стр.128–138.