

# Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца: современные подходы

Д.А. Напалков\*, А.А. Соколова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

В статье обсуждаются основные позиции американских рекомендаций 2015 г. по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС). Детализированы вопросы, касающиеся целевых цифр артериального давления (АД) и выбора основных классов антигипертензивных препаратов в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, сахарного диабета, хронической болезни почек. Отдельно обсуждены принципы ведения пациентов с АГ при стабильной стенокардии и острым коронарным синдроме. Также рассматривается место амлодипина в терапии пациентов с АГ и ИБС. Анализ большого числа пациентов, представленных в исследованиях VALUE, CAMELOT и PREVENT, позволяет с большей достоверностью говорить о плеiotропных эффектах амлодипина, и определить его место в антигипертензивной терапии пациентов с субклиническим и клинически значимым атеросклерозом. В статье также обсуждается возможный потенцирующий эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и амлодипина, что позволяет рассматривать последний в качестве одного из ключевых компонентов антигипертензивной терапии у пациентов с ИБС, способствующего не только ускоренной нормализации АД, но и приводящего к снижению сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, блокаторы кальциевых каналов, амлодипин.

**Для цитирования:** Напалков Д.А., Соколова А.А. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца: современные подходы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):851-855. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-851-855

## Features of Management of Patients with Hypertension in Combination with Ischemic Heart Disease: Modern Approaches

Dmitry A. Napalkov\*, Anastasiya A. Sokolova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

The main positions of the American guidelines on management of patients with hypertension and concomitant ischemic heart disease (2015) are discussed in the article. Questions about the target blood pressure levels and the choice of the main classes of antihypertensive drugs, depending on the history of myocardial infarction, diabetes mellitus, and chronic kidney disease are presented. The principles of management of hypertensive patients with stable angina and acute coronary syndrome are discussed separately. The place of amlodipine in the therapy of patients with hypertension and ischemic heart disease is also being considered. Analysis of the large number of patients presented in the VALUE, CAMELOT and PREVENT studies allows one to more reliably talk about the pleiotropic effects of amlodipine and to determine its place in the antihypertensive therapy of patients with subclinical and symptomatic atherosclerosis. Possible potentiating effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and amlodipine is also discussed in the article. This allows us to consider amlodipine as one of the key components of antihypertensive therapy in patients with ischemic heart disease, which contributes not only to accelerated normalization of blood pressure but also to a decrease in cardiovascular risk.

**Keywords:** hypertension, ischemic heart disease, calcium channel blockers, amlodipine.

**For citation:** Napalkov D.A., Sokolova A.A. Features of Management of Patients with Hypertension in Combination with Ischemic Heart Disease: Modern Approaches. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):851-855. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-851-855

\*Corresponding author (Автор ответственный за переписку): dminap@mail.ru

## Введение

В последние 5 лет клиницисты стали обращать внимание на тот факт, что обновляющиеся рекомендации (как зарубежные, так и отечественные) по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) несут в себе мало нового в общих подходах, и основные дискуссии разворачиваются лишь на тему целевых уровней артериального давления (АД). В то же время

намечается тенденция рассматривать не АГ вообще в популяции, а ведение пациентов с АГ в зависимости от сопутствующей патологии: АГ в сочетании с сахарным диабетом, АГ у пожилых пациентов, АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). И, поскольку в основе этих подходов лежит не утопическая гипотеза большинства рандомизированных клинических исследований о том, что все пациенты с АГ примерно одинаковы, нам видится, что именно за такой индивидуализацией (персонификацией) – большое будущее в лучшем понимании того, как ра-

Received / Поступила: 24.11.2017

Accepted / Принята в печать: 30.11.2017

ботать с каждым пациентом в отдельности с учетом его характеристик. В данной статье мы решили сфокусироваться на одном из самых распространенных «типажей» амбулаторных и стационарных пациентов в России – пациент с АГ и ИБС.

Эпидемиологические исследования давно продемонстрировали тесную взаимосвязь между уровнем АД и коронарным риском. Так, в знаменитом Фрамингемском исследовании у лиц моложе 50 лет повышение уровня систолического АД (САД) на каждые 10 мм рт.ст. на 14% повышало вероятность развития коронарных событий [отношение шансов (ОШ) 1,14; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06-1,24]. Аналогичное повышение диастолического АД (ДАД) являлось еще более серьезным предиктором подобного рода осложнений (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,18-1,51). В то же время корреляций между уровнем пульсового АД и манифестацией ИБС выявлено не было. А вот в возрастных группах 50-59 лет и 60 лет и старше только уровень систолического АД (ОШ 1,08,  $p=0,01$  и ОШ 1,17,  $p<0,001$ , соответственно) и пульсового АД (ОШ 1,11,  $p=0,02$  и ОШ 1,24,  $p<0,001$ , соответственно) ассоциировались с риском коронарных событий в будущем [1]. Схожие данные были получены в исследовании MRFIT, в котором исходные уровни систолического и диастолического (в меньшей степени) АД коррелировали со смертностью от ИБС при многолетнем наблюдении за данными больными [2]. Соответственно, уровень систолического АД включен в многочисленные калькуляторы коронарного риска, включая шкалу SCORE.

В 2015 г. американские кардиологи (American Heart Association/American College of Cardiology/American Society of Hypertension) стали первыми в мире, кто выпустил специальные рекомендации по лечению АГ у пациентов с ИБС [3]. Этот документ интересен своей хорошей структурированностью, и тем, что отвечает на многие вопросы о том, как целесообразно лечить данную когорту пациентов.

### Целевые цифры АД у пациентов с АГ и ИБС

В целом здесь можно наблюдать общую тенденцию к ведению всех пациентов с АГ: для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ИБС целевые цифры АД рекомендованы на уровне  $<140/90$  мм рт.ст. (класс рекомендаций – IIa, уровень доказательности – B). При этом обращается внимание на то, что у ряда пациентов (например, с перенесенным инфарктом миокарда, инсультом, заболеванием периферических артерий, аневризмой брюшного отдела аорты) можно рассмотреть более жесткий контроль АД на уровне  $<130/80$  мм рт.ст., однако польза от такого снижения АД менее очевидна

(класс рекомендаций – IIb, уровень доказательности – B). Вниманию кардиологов представлена интересная экспертная рекомендация: у пациентов с АГ и ИБС при повышенных цифрах диастолического АД и клинических проявлениях ишемии миокарда (ИМ) скорость снижения АД должна быть невысокой, чтобы не спровоцировать понижение диастолического АД  $<60$  мм рт.ст., особенно у пациентов старше 60 лет и лиц с сахарным диабетом. Кроме того, у всех пациентов старше 60 лет рекомендовано аккуратное снижение систолического АД, чтобы аналогичным образом не допустить избыточного снижения диастолических цифр  $<60$  мм рт.ст. Последнее может сопровождаться уменьшением коронарной перфузии и возрастанием числа ишемических коронарных событий (класс рекомендаций – IIa, уровень доказательности – C).

### Антигипертензивная терапия у пациентов с АГ и стабильной стенокардией

Для лечения пациентов АГ и стабильной стенокардией рекомендован следующий алгоритм. При наличии в анамнезе инфаркта миокарда – обязательное назначение тройной комбинации бета-адреноблокатор+ингибитор АПФ/сартан+тиазидный (тиазидоподобный) диуретик (уровень доказательности – IA). При отсутствии в анамнезе инфаркта, т.е. при стабильном течении стенокардии можно рассмотреть назначение ингибитора АПФ/сартана (особенно у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка, сахарным диабетом и/или хронической болезнью почек), а далее – с одинаковым уровнем доказательности (IIaB) любые другие рекомендованные в качестве терапии классы антигипертензивных препаратов. При этом обращено внимание на то, что при плохом контроле АД или сохранении ангинозных приступов следующим шагом должно быть добавление блокаторов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (класс рекомендаций – IIa, уровень доказательности – B). При непереносимости бета-адреноблокаторов можно рассмотреть назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамил или дилтиазем), однако указывается на осторожность при их выборе: они противопоказаны пациентам с хронической сердечной недостаточностью, и имеются данные о том, что у пациентов с существующей ИБС они могут провоцировать развитие дисфункции левого желудочка.

### Антигипертензивная терапия у пациентов с АГ и острым коронарным синдромом

Считается, что при отсутствии противопоказаний начальная терапия у пациентов с острым коронарным

синдромом (ОКС), которая должна быть начата в течение 24 ч, должна включать в себя селективный бета-адреноблокатор короткого действия (метопролола тартрат или бисопролол). При нестабильной гемодинамике или декомпенсации сердечной недостаточности допускается отложенное начало терапии бета-адреноблокаторами (класс рекомендаций – I, уровень доказательности – A).

Для снижения АД на фоне ОКС эксперты считают допустимым использование нитратов, особенно при сохраняющихся клинических проявлениях ишемии миокарда или застойных явлений по малому кругу кровообращения (класс рекомендаций – I, уровень доказательности – C). При этом обращается внимание на то, что применения нитратов следует избегать у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка и гемодинамически нестабильных больных; в любом случае, предпочтение следует отдавать сублингвальным спреям или внутривенно вводимому нитроглицерину, а не пролонгированным таблетированным нитратам.

При непереносимости бета-адреноблокаторов и/или нитратов выбор остается за верапамилом или дилтиаземом, но только при сохранении нормальной фракции выброса. При высоком, плохо контролируемом АД на терапии бета-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ рекомендуется добавление дигидропиридиновых антагонистов кальция (класс рекомендаций – IIa, уровень доказательности – B).

Ингибиторы АПФ (IA) или имеющие меньший уровень доказательности сартаны (IB) добавляются к терапии у пациентов с АГ и ОКС в следующих клинических ситуациях: при ИМ передней стенки, при высоком АД, при наличии дисфункции левого желудочка или хронической сердечной недостаточности в анамнезе, если пациент имеет диагноз сахарного диабета. У пациентов с АГ и ОКС, имеющих нормальную фракцию выброса левого желудочка и в отсутствие сахарного диабета, ингибиторы АПФ могут рассматриваться в качестве терапии первого ряда для нормализации уровня АД (класс рекомендаций – IIa, уровень доказательности – A).

У пациентов с АГ и ОКС, имеющих сниженную <35% фракцию выброса левого желудочка и/или хроническую сердечную недостаточность и/или сахарный диабет, к терапии ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами в обязательном порядке должны быть назначены антагонисты минералокортикоидных рецепторов (IA).

При признаках сердечной недостаточности у пациентов с АГ и ОКС, а также при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> целесообразно отдавать предпочтение петлевым диуретикам, а не тиазидным (IB).

## **Нюансы применения блокаторов кальциевых каналов: в фокусе внимания амлодипин**

Дигидропиридиновые антагонисты кальция пролонгированного действия имеют преимущество перед недигидропиридиновыми (дилтиазем или верапамил) при их применении совместно с бета-адреноблокаторами. В исследовании CAMELOT, в котором сравнивались эффекты оригинального амлодипина, эналаприла и плацебо около 60% пациентов с ИБС имели в анамнезе АГ [4]. Несмотря на то, что снижение АД было одинаковым в группе амлодипина и эналаприла, число сердечно-сосудистых событий было значительно меньше у пациентов, получавших лечение антагонистом кальция. Субисследование в рамках CAMELOT, в котором оценивалось атеросклеротическое поражение сосудов шеи, показало более низкий темп прогрессирования атеросклероза (его замедление;  $p=0,31$ ), в то время как в группе плацебо прогрессирование не замедлялось ( $p<0,001$ ), а в группе эналаприла была выявлена тенденция к прогрессированию ( $p=0,08$ ). Таким образом, амлодипин получил доказательство своего плеiotропного действия на атеросклеротические бляшки – точка зрения, которую разделяют ряд авторов [5, 6]. В дополнении к этому недавно проведенный объединенный анализ исследования CAMELOT и еще одного исследования, в котором изучался амлодипин – PREVENT, показал, что меньшая вариабельность АД в группах терапии амлодипином (положительное влияние амлодипина на данный показатель довольно хорошо известно) в большей степени коррелировала с лучшим прогнозом в данных когортах больных [7].

Подтверждение преимущества амлодипина в плане профилактики развития коронарных событий было получено в крупном рандомизированном исследовании VALUE, включавшем 15245 пациентов с АГ и имевших высокий сердечно-сосудистый риск, которые сформировали группы лечения валсартаном и амлодипином [8]. У 46% пациентов была ранее диагностирована ИБС. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,2 года, за время которого значимых различий по достижению объединенной первичной конечной точки сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности выявлено не было. Однако частота инфарктов миокарда была значительно ниже в группе амлодипина, в то время как в группе валсартана в ходе наблюдения было выявлено значительно меньшее число пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом. Кроме того, было обращено внимание на тот факт, что в группе амлодипина достижение целевых цифр АД происходило быстрее, чем в группе валсартана, в ходе первого года наблюдения. Также была выявлена тенденция к меньшей ча-

Table 1. Registered indications for the use of dihydropyridine calcium channel blockers

Таблица 1. Зарегистрированные показания к применению дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов

Препарат	Показания
Амлодипин (Норваск)	• артериальная гипертензия • стабильная и вазоспастическая стенокардия
Фелодипин	• артериальная гипертензия • стенокардия
Нифедипин пролонгированного действия	• артериальная гипертензия • стабильная и вазоспастическая стенокардия
Лерканидипин	• артериальная гипертензия
Лацидипин	• артериальная гипертензия
Нитрендипин	• артериальная гипертензия

стоте инсультов в группе амлодипина при отсутствии разницы в среднем уровне АД между группами [9].

С учетом того, что амлодипин очень часто был препаратом сравнения в различных исследованиях по АГ, Wang J.G. и соавт. в 2007 г. был проведен мета-ана-

лиз 12 клинических исследований, в который были включены данные по 94338 пациентам [10]. Оказалось, что амлодипин обладал аналогичной способностью снижать риск инфаркта миокарда в сравнении с ингибиторами АПФ, но значительно превосходил эффект, полученный в группах блокаторов рецепторов к ангиотензину II (434 ИМ на сартанах против 360 ИМ на амлодипине;  $p=0,01$ ). Сходные данные были получены еще в одном мета-анализе, который продемонстрировал, что антигипертензивная терапия с наличием в качестве одного из компонентов амлодипина снижает риск инфаркта миокарда (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,84-0,99;  $p=0,03$ ) и инсульта (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,91-0,99;  $p=0,01$ ) по сравнению с терапией, в которой не используются блокаторы кальциевых каналов [11].

В целом ряде работ обсуждается возможный потенцирующий эффект ингибиторов АПФ и амлодипина, связанный с их совместным влиянием на жесткость сосудистой стенки и центральное давление в аорте, что привело к лучшим результатам в группе комбинированного лечения данными классами препаратов в сравнении с другими комбинациями (ис-

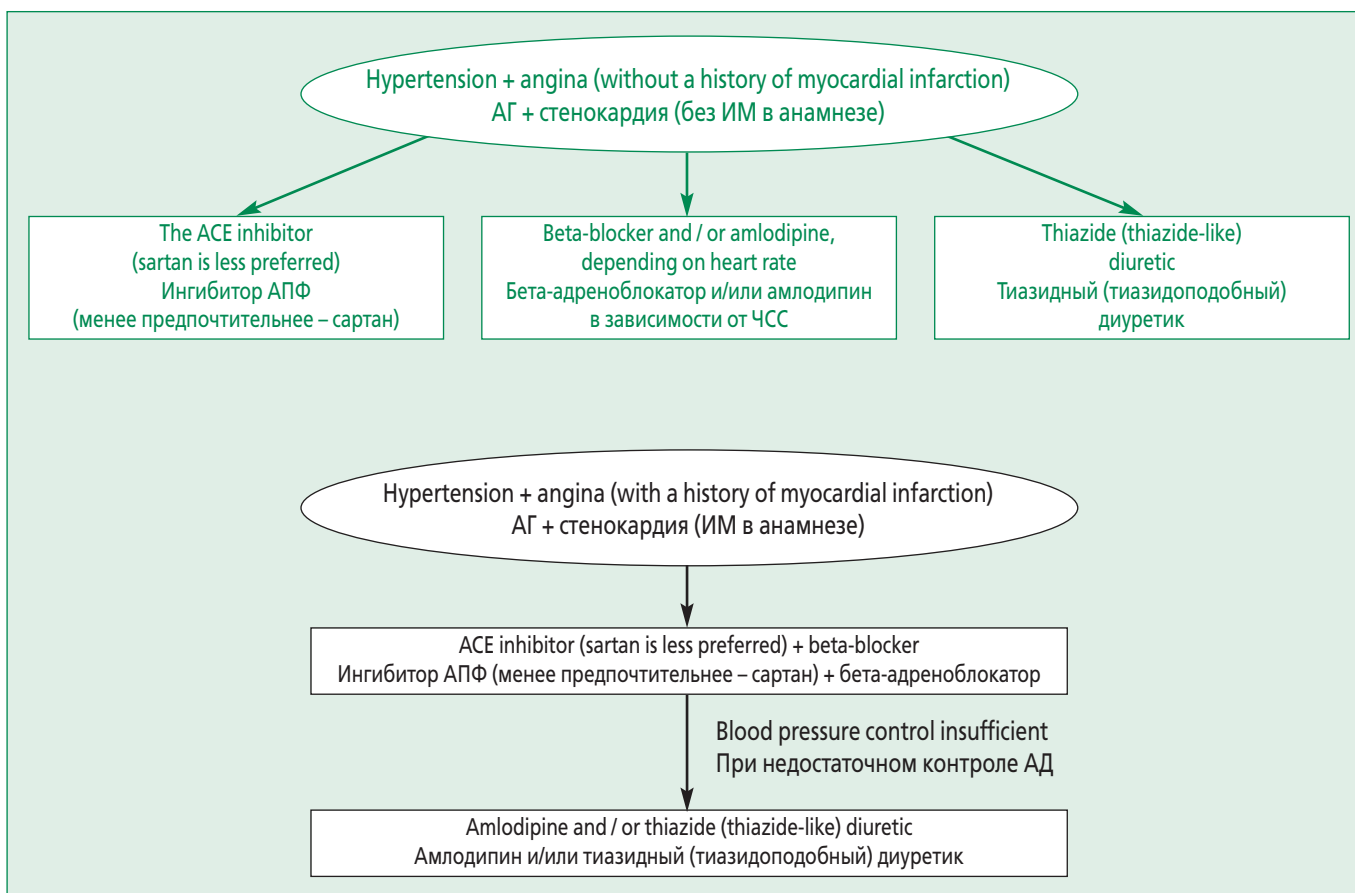


Figure 1. Algorithm for the use of classes of antihypertensive drugs in patients with hypertension and coronary heart disease (depending on the history of myocardial infarction)

Рисунок 1. Алгоритм применения классов антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ и ИБС (в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе)

следования ACCOMPLISH, ASCOT-BPLA, EUROPA) [12, 13]. В частности, субанализ исследования ACCOMPLISH выявил значимо лучшее влияние комбинации «ингибитор АПФ+амлодипин», чем «ингибитор АПФ+гидрохлортиазид» на общее число инфарктов, а также комбинированную конечную точку «сердечно-сосудистая смертность/инфаркт миокарда/инсульт» [14].

Класс дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов включает в себя большой спектр молекул, где, помимо амлодипина, имеются также фелодипин, нифедипин замедленного высвобождения, лерканидипин, лацидипин, нитрендипин, лацидипин, риодипин. Однако зарегистрированные показания к их применению сильно различаются (табл. 1), так, из имеющихся на рынке РФ препаратов у пациентов с различными формами ИБС зарегистрированы к применению только амлодипин, фелодипин и нифедипин пролонгированного действия.

## References / Литература

1. Franklin S.S., Larson M.G., Khan S.A., et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103:1245-9. doi: 10.1161/01.CIR.103.9.1245.
2. Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Int Med*. 1992;152:56-64. doi: 10.1001/archinte.1992.00400130082009.
3. Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M., et al., on behalf of the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. // Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease. *Hypertension*. 2015;65:1372-407. doi: 10.1161/HYP.0000000000000018.
4. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., et al., CAMELOT Investigators. 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;292:2217-25. doi:10.1001/jama.292.18.2217.
5. Rosendorff C. Calcium antagonists in the treatment of hypertension in patients with ischaemic heart disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:1535-41. doi:10.1517/14656566.4.9.1535.
6. Mason R.P. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis*. 2002; 165: 191-9. doi: 10.1016/S0021-9150(01)00729-8.
7. Park S., Yan P., Cerezo C., Jeffers B.W. Effect of visit-to-visit blood pressure variability on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and well-controlled blood pressure. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(10):799-810. doi:10.1016/j.jash.2016.08.004.

### About the Authors:

**Dmitry A. Napalkov** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Anastasiya A. Sokolova** – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

## Закключение

Имеющиеся литературные данные и доказательная база амлодипина позволяют рассматривать его в качестве наиболее предпочтительного антагониста кальция для проведения антигипертензивной терапии у пациентов с ИБС с добавлением его к ингибитору АПФ/сартану и/или бета-адреноблокатору. Его применение может приводить не только к нормализации АД и уменьшению частоты приступов стенокардии, но и к снижению высокого сердечно-сосудистого риска у данной группы пациентов (рис. 1).

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** Assistance in the publication of the article was provided by Pfizer, but it did not affect the authors' own opinion.

8. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al., VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022-31. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9.
9. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14739-3.
10. Wang J.G., Li Y., Franklin S.S., Safar M. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers. *Hypertension*. 2007;50:181-8. doi:10.1161/HYPERTENSION-AHA.107.089763
11. Lee S.A., Choi H.M., Park H.J., et al. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. *Korean J Intern Med*. 2014;29:315-324. doi:10.3904/kjim.2014.29.3.315.
12. Vlachopoulos C. Combination therapy in hypertension: from effects on arterial stiffness and central haemodynamics to cardiovascular benefits. *Artery Research*. 2016;14:27-35. doi: 10.1016/j.ij-card.2016.11.149.
13. Bertrand M.E., Vlachopoulos C., Mourad J.J. Triple combination therapy for global cardiovascular risk: atorvastatin, perindopril and amlodipine. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(4):241-253. doi: 10.1007/s40256-016-0175-2.
14. Bakris G., Briassoulis A., Dahlof B., et al., for the ACCOMPLISH Investigators. Comparison of Benazepril Plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide in High-Risk Patients With Hypertension and Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2013;112:255-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.026.

### Сведения об авторах:

**Напалков Дмитрий Александрович** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
**Соколова Анастасия Андреевна** – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)