

А.Е. Березин

Березин Александр Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2 1-го медицинского факультета Запорожского государственного медицинского университета

Дигидропиридиновые производные блокаторов медленных кальциевых каналов и фиксированные комбинации, созданные на их основе, в лечении пациентов с артериальной гипертензией

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться одним из наиболее мощных факторов кардиоваскулярного риска (КВР) (Mancia G. et al., 2013). Эпидемиологическая ситуация вокруг АГ в мире и в Украине в частности продолжает ухудшаться как в силу старения общей популяции, так и повышения распространенности коморбидных состояний, таких как сахарный диабет (СД), метаболический синдром, ожирение, хроническая болезнь почек (ХБП), тесно ассоциируемых с формированием и прогрессированием АГ. Результаты эпидемиологических, обсервационных и клинических исследований продемонстрировали существенное неблагоприятное влияние повышенного артериального давления (АД) в отношении риска развития кардиоваскулярных событий, включая фатальные. Установлено, что риск фатальных сердечно-сосудистых событий удваивается при повышении систолического АД >115 мм рт. ст. на каждые 20 мм рт. ст. и при повышении диастолического АД >75 мм рт. ст. на каждые 10 мм рт. ст. При этом роль АГ в формировании и прогрессировании поражений органов-мишеней считают доказанной (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998; Tuomilehto J. et al., 1999; Gibbons G.H. et al., 2013b; Prkacin I. et al., 2015). Действительно, приблизительно 2/3 всех случаев мозгового инсульта и половина всех новых случаев ишемической болезни сердца (ИБС) обусловлены АГ (Mancia G. et al., 2013).

Широкий выбор антигипертензивных лекарственных препаратов (АГЛП), доступных в настоящее время, позволяет существенно образом индивидуализировать лечебные программы, сведя к минимуму риски возникновения нежелательных побочных эффектов, сохранив благоприятное влияние АГЛП в отношении эволюции АГ и поражения органов-мишеней, что повышает приверженность терапии и создает условия для увеличения продолжительности жизни в целом (Curb J.D. et al., 1996). В этой связи выбор инициального АГЛП, позволяющего обеспечить достаточно высокий терапевтический эффект при приемлемом уровне безопасности, приобретает особое значение.

Настоящая лекция посвящена перспективам применения дигидропиридиновых производных блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) и комбинаций АГЛП на их основе у пациентов с АГ высокого КВР.

Современные подходы к лечению при АГ

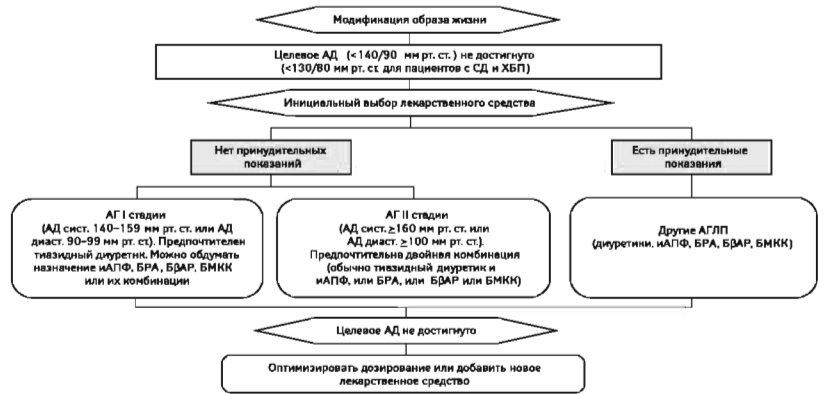
К настоящему времени созданы и широко внедряются клинические рекомендации по профилактике и лечению АГ, предложенные медицинскими ассоциациями с высоким уровнем репутации. Среди последних наибольшей популярностью пользуются рекомендации Европейского общества по изучению артериальной гипертензии/Европейского общества кардиологов (European Society of Hypertension (ESH)/European Society of Cardiology (ESC), 2013), Американской сердечной ассоциации/Американского колледжа кардиологов (American Heart Association (AHA)/ American College of Cardiology (ACC), 2014), Объединенные национальные рекомендации JNC (Joint National Commission on Prevention, Evaluation, and Treatment of Hypertension) VIII (2014), а также Американского общества по изучению артериальной гипертензии/Международного общества по артериальной гипертензии (American Society of Hypertension (ASH)/ International Society of Hypertension (ISH), 2003). Действующие клинические рекомендации различных медицинских ассоциаций основаны на единых представлениях о месте и роли АГ в модуляции КВР. Вместе с тем они отличаются друг от друга взглядом на выбор АГЛП для инициальной терапии, характер применения комбинаций АГЛП, а также целевыми уровнями АД для различных категорий пациентов с АГ (Gibbons G.H. et al., 2013a; Toth-Manikowski S., Atta M.G., 2015). Более того, терапевтические подходы к лечению АГ у пациентов с СД/метаболическим синдромом, ожирением, дисфункцией щитовидной железы, ХБП, первичным гиперальдостеронизмом, хроническими ревматическими заболеваниями, а также у лиц пожилого/старческого возраста или детей существенно различаются (Chaturvedi S. et al., 2014; Abraham H.M. et al., 2015; Farooq U., Ray S.G., 2015; Galati S.J., 2015; Palmer S.C. et al., 2015). Так, в рекоменда-

циях JNC VII выбор инициального АГЛП основан на так называемых принудительных показаниях (compelling indications) (Chobanian A.V. et al., 2003) (рис. 1). В последующем в рекомендациях JNC VIII (2014) принципы этого подхода сохранились, хотя обоснования инициального выбора АГЛП, базирующиеся на принудительных показаниях, подверглись модификации (рис. 2).

Действующие клинические соглашения, включая JNC VIII (2014), ESH/ESC (2013), AHA/ACC (2014), а также ASH/ISH (2003), существенным образом отличаются между собой не только по выбору инициального АГЛП (относится преимущественно к БРА для инициального лечения), но и по возможности применения двойной и тройной (фиксированной или нефиксированной) комбинации АГЛП в начале терапии независимо от тяжести АГ и ее предшествующей эффективности (табл. 1). Инициальное применение фиксированной или нефиксированной комбинации АГЛП у больных АГ любой степени тяжести рекомендовано последним пересмотром клинического соглашения ESH/ESC (2013) (Mancia G. et al., 2013). Напротив, в соответствии с JNC VIII (2014), AHA/ACC (2014), а также ASH/ISH (2003), назначение комбинации АГЛП предполагается в случае, когда уровень систолического и диастолического АД превышает целевой на 20 и 10 мм рт. ст. соответственно (Gibbons G.H. et al., 2013b).

При этом клинические рекомендации AHA/ACC (2014), ESH/ESC (2013) и ASH/ISH (2003) едины в том, что выбор АГЛП осуществляется исходя из развивающейся клинической ситуации, поражения органов-мишеней и наличия коморбидных состояний (табл. 2). Однако рекомендации JNC VIII (2014) настаивают на том, что инициальным АГЛП у пациентов без СД или ХБП должен быть именно хлорталидон (Treating essential hypertension, 2014; Snipelisky D. et al., 2015). Напротив, рекомендации ESH/ESC (2013) более либеральны в отношении выбора инициального АГЛП и комбинирования представителей различных классов для всех больных АГ независимо от тяжести АГ (Mancia G. et al., 2013). Тем не менее, существуют и исключения из этого правила, касающиеся в основном возможности применения комбинации иАПФ и БРА с целью предотвращения повы-

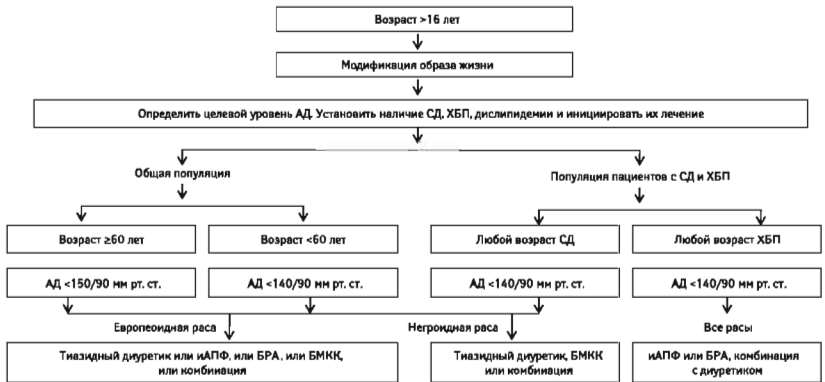
Рис. 1



Алгоритм лечения пациентов с АГ в соответствии с рекомендациями JNC VII

Здесь и далее: БРАР – блокаторы β-адренорецепторов; БА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Рис. 2



Краткий алгоритм лечения пациентов с АГ в соответствии с рекомендациями JNC VIII

Период полувыведения колеблется в пределах 30–50 ч, что обеспечивает пролонгированный антигипертензивный эффект (van Zwieten P.A., Pfaffendorf M., 1993). Равновесная концентрация амлодипина в плазме крови достигается через 7–8 сут постоянного приема препарата (Rameis H., 1993). Амлодипин подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, 60% которых экскретируются с мочой. Вместе с тем 10% амлодипина экскретируется в неизменном виде (van Zwieten P.A., Pfaffendorf M., 1993). Таким образом, снижение почечной функции может оказывать существенное влияние на клиренс амлодипина.

Препарат лишен синдрома отмены и обычно хорошо переносится. Среди ожидаемых побочных эффектов чаще всего отмечают отечность голеней и стоп, кожный зуд, головную боль, ощущение сердцебиения, головокружение, повышенную утомляемость и тошноту (Ogawa T. et al., 1993). Однако частота отказов от лечения, непосредственно связанных с нежелательными эффектами, обычно не превышает 3–4% (Orvik P. et al., 1993).

Амлодипин можно комбинировать с широким спектром лекарственных препаратов: другими АГЛП, антиагрегантами, варфарином, нитратами, дигоксином, ингибиторами протонной помпы, блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, нестероидными противовоспалительными препаратами, многими антибиотиками и гипогликемическими препаратами без изменения дозы первого (Murdoch D., Heel R.C., 1991; van Zwieten P.A., Pfaffendorf M., 1993; Kothari N., Ganguly B., 2014).

Амлодипин в фокусе современных рекомендаций по лечению при АГ

БМКК амлодипин является одним из наиболее широко применяемых АГЛП. Среди всех полученных данных, касающихся его применения при АГ, именно результаты ALLHAT (табл. 3) оказали наибольшее влияние на формирование представлений об инициальном выборе АГЛП, основанное на принудительных показаниях (compelling indications) и обобщенное в рекомендациях JNC VII (Chobanian A.V. et al., 2003).

Фактически амлодипин может быть рассмотрен как инициальное лекарственное средство для терапии при изолированной АГ, а также АГ у пациентов высокого КВР с поражением органов-мишеней при отсутствии ХСН. При этом комбинация амлодипина и диуретика приветствуется, поскольку синергичность антигипертензивного эффекта считается доказанной. Данные систематического метаанализа свидетельствуют, что у пациентов с АГ применение тиазидоподобного диуретика хлорталидона по крайней мере также эффективно в контексте снижения риска общей и сердечнососудистой смерти, как применение иАПФ или БМКК, но при этом более экономически выгодно (Treating essential hypertension, 2014). В связи с этим рациональным является назначение комбинаций этих лекарственных средств, создающих возможность повышения эффективности лечения АГ при высоком уровне

снижения риска терминальной почечной дисфункции. Кроме того, рекомендации ESH/ESC (2013), оставляя за врачом право рассматривать те или иные комбинации АГЛП как оптимальные для той или иной клинической ситуации, настаивают на существовании предпочтительных комбинаций (рис. 3). Отметим, что в соответствии с действующими рекомендациями ESH/ESC (2013), БРАР сохраняют свои позиции как препараты, рекомендованные для инициальной терапии (Mancia G. et al., 2013). Напротив, в рекомендациях иных медицинских ассоциаций этот класс лекарственных средств рассматривают только как 2-ю или 3-ю линию антигипертензивной терапии.

Терапевтический потенциал БМКК

Дигидропиридиновые производные БМКК преимущественно рассматривают как АГЛП, обладающие высоким антиангинальным, антиишемическим, антиатерогенным и антиагрегантным потенциалом (Li S. et al., 2015). Способность БМКК оказывать благоприятное влияние на уровень системного АД и потенцировать реверсию поражения органов-мишеней лежит в основе улучшения прогноза, клинических исходов и качества жизни в когортах пациентов с АГ различного возраста и гендерной принадлежности (Lew-

ington S. et al., 2002; Black H.R., 2003). Амлодипин* является типичным представителем БМКК с ярко выраженными вазодилатирующими свойствами и метаболической нейтральностью (Epstein B.J., 2007). После однократного приема внутрь амлодипин приводит к существенному снижению АД преимущественно за счет редукции общего периферического сосудистого сопротивления и умеренного повышения частоты сердечных сокращений, проявляя наиболее высокую васкулярную селективность. При этом препарат демонстрирует отчетливый дозозависимый антигипертензивный эффект. Так, однократный прием амлодипина в широком диапазоне доз (2,5–10 мг) обеспечивает клинически значимое снижение уровня АД на протяжении ≥ 24 ч, не повышая риск ортостатической гипотензии (Kiowski W. et al., 1990).

После приема внутрь амлодипин быстро всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 6–12 ч (Kiowski W. et al., 1990). При этом прием пищи не оказывает существенного влияния на абсорбцию препарата (Murdoch D., Heel R.C., 1991). Приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина находится в непосредственной связи с белками плазмы крови.

*Отечественная фармацевтическая компания «Дарница» производит препарат амлодипина Амлоприл®-Дарница.

	JNC VIII (2014)	ESH/ESC (2013)	ANA/ACC (2014)	ASH/ISH (2003)
АД в начале антигипертензивной терапии	АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. для лиц в возрасте < 60 лет АД $\geq 150/90$ мм рт. ст. для лиц в возрасте ≥ 60 лет	Для лиц в возрасте < 60 лет с АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Для лиц пожилого возраста с АД ≥ 160 мм рт. ст. АД $140-150$ мм рт. ст. для лиц в возрасте < 80 лет	АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.	АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. для лиц в возрасте < 80 лет АД $\geq 150/90$ мм рт. ст. для лиц в возрасте ≥ 80 лет
БРАР как препарат выбора	Нет	Да	Нет	Нет
Инициальная терапия двойной комбинацией	АД $\geq 160/100$ мм рт. ст.	Любое повышенное АД	АД $\geq 160/100$ мм рт. ст.	АД $\geq 160/100$ мм рт. ст.

безопасности и экономической доступности (Muntner P. et al., 2014; Piller L.B. et al., 2014; Yamal J.M. et al., 2014).

Влияние амлодипина на клинические исходы у пациентов с АГ

Способность амлодипина улучшать клинические исходы у пациентов с АГ продемонстрирована в РКИ ALLHAT (Messeri F.H., 2003). При этом по своей способности предотвращать наступление первичной конечной точки (нефатального ИМ или фатального кардиоваскулярного события) амлодипин не отличается от иАПФ лизиноприла и тиазидного диуретика хлорталидона (см. табл. 3).

Ставшие доступными результаты завершенных специально спланированных 12 РКИ и ряда метаанализов свидетельствуют, что

БМКК способны превосходить иАПФ и БРА по способности предотвращать инсульт и ИМ у пациентов высокого риска, существенно не уступая последним по эффективности в отношении реверсии кардиоваскулярных событий, включая новые случаи ИБС (Verdecchia P., et al., 2005; Goldstein L.B., Hankey G.J., 2006; Wang J.G. et al., 2007). В РКИ CORONARIA применение БМКК амлодипина в дозе 5–10 мг/сут на протяжении 12 мес у 7468 пациентов с мягкой и умеренной АГ привело к достоверной редукации риска развития ИБС по шкале Framingham Coronary Heart Disease Risk (Zamorano J. et al., 2008). Кроме того, в ряде РКИ отмечено благоприятное влияние амлодипина в отношении снижения частоты ангинозных эпизодов в течение суток, повышение толерантности к нагрузкам, реверсии гипертрофии левого желудочка, васкулярного ремоделирования и дисфункции эндоте-

лия у пациентов с АГ в сочетании со стабильной ИБС (Zalunias R. et al., 2005; Zanchetti A. et al., 2006).

По данным метаанализа S.A. Lee и соавторов (2014), у пациентов с АГ высокого КВР антигипертензивная терапия, основанная на применении амлодипина, по сравнению с иными методами лечения (иАПФ, БРА, диуретиками) достоверно снижала риск возникновения ИМ (отношение шансов (ОШ) 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,84–0,99; $p=0,03$), инсульта (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,79–0,90; $p<0,00001$), кардиоваскулярных событий (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,82–0,99; $p=0,02$) и общей смертности (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,91–0,99; $p=0,01$). При этом риск возникновения ХСН существенно не изменился (ОШ 1,14; 95% ДИ 0,98–1,31; $p=0,08$).

Таким образом, БМКК амлодипин обладает доказанным позитивным влиянием на естественную эволюцию АГ, способствует предотвращению и реверсии поражений органов-мишеней и увеличению продолжительности жизни за счет снижения риска возникновения кардиоваскулярных событий.

Таблица 2 Предпочтительные показания для выбора инициального АГЛП в соответствии с рекомендациями ESC/ESH (2013)

АГЛП	Принудительные показания
Тиазидные диуретики	Изолированная систолическая АГ АГ у пациентов пожилого и старческого возраста АГ у лиц негроидной расы
БРАР	Стенокардия напряжения ИМ в анамнезе Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) Тахикардия Глаукома Беременность
БМКК (дигидропиридиновые производные)	АГ у пациентов пожилого и старческого возраста Стенокардия напряжения Гипертрофия левого желудочка Документированный атеросклероз сонных и/или коронарных артерий Беременность
БМКК (недигидропиридиновые производные)	АГ у лиц негроидной расы Стенокардия напряжения Суправентрикулярная тахикардия Документированный атеросклероз сонных и/или коронарных артерий
Петлевые диуретики	ХСН Конечные стадии ХБП
Антагонисты альдостерона	Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе ХСН
иАПФ	ХСН Дисфункция левого желудочка ИМ в анамнезе Диабетическая нефропатия Недиабетическая нефропатия Гипертрофия левого желудочка Протеинурия/альбуминурия Документированный атеросклероз сонных и/или коронарных артерий Фибрилляция предсердий Метаболический синдром
БРА	ХСН ИМ в анамнезе Диабетическая нефропатия Протеинурия/альбуминурия Гипертрофия левого желудочка Фибрилляция предсердий Метаболический синдром Персистирующий иАПФ-индуцированный кашель

Профилактика возникновения ХСН у пациентов с АГ

ХСН сохраняет свое значение как потенциально фатальная стадия любого кардиоваскулярного заболевания и демонстрирует устойчивый рост в общей популяции (McMurray J.J., et al., 2010; McMurray J.J., 2012). Очевидно, что улучшение клинического статуса пациентов с ХСН, повышение качества их жизни, снижение риска наступления неблагоприятных клинических исходов сопровождается существенными экономическими затратами системы здравоохранения в целом (Mosterd A., Hoes A.W., 2007). В связи с этим первичная профилактика ХСН у пациентов с документированными

Рис. 3



Эффективность амлодипина у пациентов высокого КВР

Название РКИ	Лечебная стратегия	Популяция пациентов	Период наблюдения	Конечные точки	Основные результаты
ALLHAT	Сопоставление амлодипина в дозе 2,5–10 мг/сут с лизиноприлом в дозе 10–40 мг/сут и хлорталидоном в дозе 12,5–25 мг/сут	31 350 пациентов с АГ в возрасте >55 лет с >1 фактором КВР	4–8 лет для наблюдения в основном исследовании, 8–13 лет – для расширенного наблюдения	Первичная точка: кардиоваскулярная смерть. Вторичная точка: смерть от всех причин, инсульт, ИБС, любые кардиоваскулярные заболевания, терминальная почечная дисфункция	Отсутствие различий в частоте возникновения первичной конечной точки между амлодипином, лизиноприлом и хлорталидоном. Амлодипин способствовал большему снижению риска развития инсульта по сравнению с лизиноприлом
ASCOT-BPLA	Амлодипин + периндоприл против ателолол + бендрофлу-метазид	19 257 пациентов с АГ с ≥3 факторами высокого КВР в возрасте 40–79 лет	5,5 года	Нефатальный ИМ и фатальные случаи ИБС	Отсутствие различий в частоте возникновения первичной конечной точки между двумя стратегиями лечения. Терапия, основанная на применении амлодипина, способствовала уменьшению количества случаев фатального и нефатального инсульта, общей смертности, общего числа кардиоваскулярных событий и процедур, новых случаев СД
SAPARES	Амлодипин в дозе 10 мг/сут против плацебо	405 пациентов – кандидатов на ПКВ, с ишемическими изменениями на ЭКГ после выполнения ТТФН	20 нед после ПКВ	Смертельный исход, ИМ, аортокоронарное шунтирование или повторное ПКВ	Амлодипин достоверно снижал риск возникновения ТТФН-индуцированной ишемии на ЭКГ и рецидивирования стенокардии после выполнения ПКВ
VALUE	Валсартан против амлодипина	15 245 пациентов с АГ высокого КВР в возрасте >50 лет	5 лет	Сердечно-сосудистая смерть + сердечно-сосудистая заболеваемость	Отсутствие различий между амлодипином и валсартаном в частоте возникновения первичной конечной точки. Применение амлодипина ассоциировано с достоверно меньшей частотой развития ИМ (4,1% по сравнению с группой валсартана (4,8%; p<0,01)
CASTLE	Кандесартан против амлодипина	251 пациент с мягкой АГ	8 нед	Уровень офисного АД	Кандесартан в дозе 32 мг/сут и амлодипин в дозе 10 мг/сут имели эквивалентный антигипертензивный потенциал при сходном уровне безопасности
PREVENT	Амлодипин против плацебо	825 пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС	36 мес	Первичная конечная точка: общая смертность и частота кардиоваскулярных событий. Вторичная точка: изменение средней величины минимального диаметра стеноза коронарной артерии, толщины интима – медиа общей сонной артерии	Отсутствие различий в частоте возникновения первичной конечной точки между двумя стратегиями лечения. Отмечена тенденция к снижению распространенности нестабильной стенокардии и потребности в проведении ПКВ.
CAPE II	Амлодипин/атенолол против дилтиазема/изосорбида-5-мононитрат	Пациенты с >3 ишемическими эпизодами за 72 ч и 20-минутной депрессией сегмента ST на ЭКГ	14 нед	Увеличение периода работы на тредмиле и снижение уровня среднего систолического и диастолического АД	Применение амлодипина способствовало достоверному уменьшению толщины интима – медиа общей сонной артерии по сравнению с плацебо
CORONARIA Study	Амлодипин в дозе 5–10 мг/сут	7468 пациентов с мягкой и умеренной АГ	12 мес	Риск возникновения ИБС, рассчитанный по шкале Framingham Coronary Heart Disease Risk	Амлодипин достоверно снижал частоту развития ангиографических приступов и эпизодов безболевой ишемии. Комбинация амлодипина с атенололом более эффективна, чем сочетанное применение дилтиазема и изосорбида-5-мононитрата

ПКВ – перкутанное коронарное вмешательство; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ТТФН – тест толерантности к физической нагрузке; ЭКГ – электрокардиограмма.

кардиоваскулярными заболеваниями и АГ в частности рассматривается как одна из важнейших задач оказания медицинской помощи.

В испытании ALLHAT хлорталидон снижал риск развития ХСН в сравнении с БМКК и иАПФ лизиноприлом в течение 1-го года наблюдения. В дальнейшем хлорталидон сохранял преимущество над амлодипином и клиническую эффективность, эквивалентную иАПФ лизиноприлу (Davis B.R. et al., 2006).

В систематическом обзоре, включающем данные 86 РКИ, посвященных эффективности иАПФ периндоприла, БМКК амлодипина и других АГЛП, установлено, что амлодипин достоверно снижал риск смертельного исхода, включая кардиоваскулярную смерть, риск инсульта, ИБС и любых серьезных кардиоваскулярных событий, однако не оказывал влияния в отношении частоты манифестации ХСН (Jeffers B.W. et al., 2015). Отсутствие негативного влияния амлодипина на эволюцию ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста подтверждено и в ряде других исследований (Patel K. et al., 2014). При этом способность амлодипина предотвращать возникновение атеротромботических событий установлена в популяции пациентов с АГ независимо от сопутствующего СД (Elliott W.J., 2015). Вместе с тем применение амлодипина в сочетании с иАПФ, БРА или хлорталидоном/тиазидным диуретиком существенным образом снижает риск манифестации ХСН и улучшает клинические исходы у пациентов с АГ в сочетании с дисфункцией левого желудочка (Sison J. et al., 2014; Tung Y.C. et al., 2015).

Нефропротекторная эффективность амлодипина у пациентов с АГ высокого КВР

Первоначально амлодипин продемонстрировал способность к реверсии степени потери белка с мочой, что ассоциировали с повышением вероятности выживания почечной паренхимы и пролонгации диализного периода в когорте пациентов с диабетической и недиабетической гломерулопатией (Nosadini R., Topolo G., 2004). При этом указанный эффект не был непосредственно связан с антигипертензивным потенциалом препарата (Rahmal M. et al., 2006).

Вторичный анализ результатов РКИ ACCOMPLISH свидетельствовал, что у больных АГ высокого КВР комбинация антигипертензивная терапия на основе БМКК амлодипина и иАПФ в большей степени замедляла прогрессирование нефропатии, чем комбинация иАПФ и тиазидного диуретика при сопоставимом сниже-

нии уровня системного АД (Bakris G.L. et al., 2010). Однако снижение альбуминурии оказалось более выражено при комбинации иАПФ с диуретиком, чем с БМКК амлодипином ($-63,8$ и $-29,0\%$ соответственно; $p < 0,001$), в том числе у больных с исходно документированной ХБП ($-26,8$ и $+2,9\%$ соответственно; $p = 0,0001$). В то же время результаты метаанализа ALLHAT свидетельствуют, что применение амлодипина и лизиноприла у больных АГ со сниженной скоростью клубочковой фильтрации не имеет превосходства перед хлорталидоном в отношении сохранения почечной функции (Rahman M. et al., 2005). Отметим, что у пациентов с АГ и нормальной скоростью клубочковой фильтрации, получавших терапию согласно одной из трех схем, основанных на амлодипине, лизиноприле или хлорталидоне, частота возникновения ХБП на протяжении всего периода наблюдения не различалась независимо от наличия СД.

Предполагается, что в основе антипротеинурического эффекта амлодипина у больных с недиабетической гломерулопатией может лежать его способность к супрессии интенсивности процессов оксидативного стресса в эндотелиоцитах канальцев нефрона (Nakamura T. et al., 2011). Не исключают также благоприятное влияние амлодипина на выраженность внутриклубочковой гипертензии, что может ограничивать степень фильтрации низкомолекулярных протеинов через мембрану капилляров клубочков (Berl T. et al., 2003). У больных СД доказано благоприятное влияние амлодипина в отношении интенсивности процессов гликации протеинов и липидов, что приводит к снижению интенсивности оксидативного стресса (Bohlender J.M. et al., 2005; Yamagishi S., Imaizumi T., 2005). Это предотвращает ремоделирование внеклеточного матрикса, фиброзирование клубочков нефрона, что в конечном итоге препятствует снижению почечной функции (Thallas-Vonke V. et al., 2008). Не вполне ясно, является ли способность амлодипина предотвращать поражение почечной ткани атрибутом его антигипертензивного потенциала либо плейотропные характеристики препарата более важны в этом отношении (Park C.G., 2014).

Комбинированная стратегия лечения при АГ

Фиксированные и нефиксированные низкодозовые комбинации АГЛП пользуются известной популярностью благодаря возможности достижения адекватного контроля за уровнем АД при однократном приеме, несмотря на то что применение лекарственных препаратов, содержащих два или три различных лекарственных средства в фиксированных дозах, ранее подвергалось серьезной критике. Впоследствии оказалось, что комбинация ≥ 2 АГЛП способна привести к более выраженному снижению АД, и эти представления получили наглядные доказательства во многочисленных клинических исследованиях. Однако широкое применение так называемых *multy pilli* до сих пор встречается сопротивление практикующих врачей.

Предпочтительность выбора БМКК или иАПФ для инициальной комбинации

АГЛП основана в частности на результатах исследования ACCOMPLISH, где впервые продемонстрировано, что комбинация иАПФ беназеприла и БМКК амлодипина более эффективно снижает кардиоваскулярную смертность, чем комбинация иАПФ и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида. Тем не менее, результаты доступных на сегодня количественных обзоров и ряда метаанализов дают возможность рассматривать БМКК, иАПФ и БРА как оптимальную основу для создания индивидуально подобранных комбинаций для лечения при АГ (Davis L.L., 2015). В этом контексте рекомендации ESC/ESH (2013) не препятствуют назначению БВАР не только как компонента комбинированного антигипертензивного лечения, но и как препаратов инициального выбора.

Отметим, что в нашей стране существуют как двойные, так и тройные комбинации АГЛП, созданные на основе дигидропиридиновых производных БМКК. Постулируется, что потенцирование антигипертензивного эффекта и повышение приверженности пациента лечению будет способствовать большей вероятности достижения целевого АД по сравнению с монотерапией. Тонорма® («Дарница») — фиксированная комбинация БМКК нифедипина в сочетании с ателололом и хлорталидоном, рекомендованная для лечения пациентов с АГ. Возможность полноценной защиты органов-мишеней при однократном применении на фоне относительно низкой частоты развития побочных эффектов, требующих отмены терапии, придает этой антигипертензивной комбинации большую ценность (Salveti A. et al., 1991). В ранее проведенных исследованиях доказана высокая эффективность подобной тройной комбинации у лиц пожилого возраста с изолированной систолической АГ, пациентов с АГ и субклиническим атеросклерозом, у женщин с АГ в перименопаузальный период, больных с диабетической нефропатией или иной формой ХБП, а также пациентов с тяжелой АГ (Salveti A. et al., 1990; Avanzini F. et al., 1994; Casiglia E. et al., 1994; Hernández R.H. et al., 2003).

В целом дигидропиридиновые производные БМКК являются достаточно хорошей основой для проведения стратегии лечения при АГ в режиме монотерапии и создания двойных или тройных комбинаций, способствующих повышению эффективности лечения без существенного ухудшения его переносимости.

Учитывая биоэквивалентность оригинальному амлодипину, препарат Амлоприл®-Дарница может быть рекомендован для инициальной терапии у пациентов с АГ высокого КВР, включая лиц пожилого возраста с изолированной систолической АГ, при наличии документированного асимптомного атеросклероза, стабильной стенокардии напряжения, хронической обструктивной болезни легких, диабетической и недиабетической нефропатии, облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. Препарат Тонорма® более предпочтителен у пациентов с умеренной и тяжелой АГ, сопутствующим субклиническим поражением органов-мишеней, требующих надежного контроля профиля АД, при отсутствии уме-

ренной и тяжелой ренальной дисфункции, противопоказаний к назначению БВАР и непереносимости компонентов тройной комбинации.

Список использованной литературы

- Abraham H.M., Wolfson L., Moscufo N. et al.** (2015) Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain: blood pressure, white matter lesions, and functional decline in older persons. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, June 3 [Epub ahead of print].
- Avanzini F., Alii C., Bettelli G. et al.** (1994) Anti-hypertensive efficacy and tolerability of different drug regimens in isolated systolic hypertension in the elderly. *Eur. Heart J.*, 15(2): 206–212.
- Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R. et al.; ACCOMPLISH Trial investigators** (2010) 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*, 375(9721): 1173–1181.
- Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B. et al.; Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Collaborative Study Group** (2003) Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann. Intern. Med.*, 138(7): 542–549.
- Black H.R.** (2003) The burden of cardiovascular disease: following the link from hypertension to myocardial infarction and heart failure. *Am. J. Hypertens.*, 16(9 Pt 2): 4S–6S.
- Bohlender J.M., Franke S., Stein G., Wolf G.** (2005) Advanced glycation end products and the kidney. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 289(4): F645–F659.
- Casiglia E., Spolaore P., Mazza A.** (1994) Effect of two different therapeutic approaches on total and cardiovascular mortality in a Cardiovascular Study in the Elderly (CASTEL). *Jpn. Heart J.*, 35(5): 589–600.
- Chaturvedi S., Lipszyc D.H., Licht C. et al.** (2014) Cochrane in context: pharmacological interventions for hypertension in children. *Evid. Based Child Health*, 9(3): 581–583.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee** (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42(6): 1206–1252.
- Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. et al.** (1996) Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA*, 276(23): 1886–1892.
- Davis B.R., Piller L.B., Cutler J.A. et al.; Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group** (2006) Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Circulation*, 113(18): 2201–2210.
- Davis L.L.** (2015) Hypertension guidelines: Evidence-based treatments for maintaining blood pressure control. *Nurse Pract.*, 40(6): 32–37.
- Elliott W.J.** (2015) Rationale for a single-pill combination of perindopril arginine and amlodipine besylate. *J. Am. Soc. Hypertens.*, 9(4): 257–265.
- Epstein B.J., Vogel K., Palmer B.F.** (2007) Dihydropyridine calcium channel antagonists in the management of hypertension. *Drugs*, 67(9): 1309–1327.
- Farooq U., Ray S.G.** (2015) 2014 Guideline for the Management of High Blood Pressure (Eighth Joint National Committee): Take-Home Messages. *Med. Clin. North. Am.*, 99(4): 733–738.
- Galati S.J.** (2015) Primary Aldosteronism: Challenges in Diagnosis and Management. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, (2): 355–369.

- Gibbons G.H., Harold J.G., Jessup M. et al.** (2013a) The next steps in developing clinical practice guidelines for prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62(15): 1399–1400.
- Gibbons G.H., Shurin S.B., Mensah G.A., Lauer M.S.** (2013b) Refocusing the agenda on cardiovascular guidelines: an announcement from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*, 128(15): 1713–1715.
- Goldstein L.B., Hankey G.J.** (2006) Advances in primary stroke prevention. *Stroke*, 37(2): 317–319.
- Hernández R.H., Armas-Hernández M.J., Velasco M. et al.** (2003) Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am. J. Ther.*, 10(6): 409–414.
- Jeffers B.W., Robbins J., Bhambri R., Wajsbrot D.** (2015) A Systematic Review on the Efficacy of Amlodipine in the Treatment of Patients With Hypertension With Concomitant Diabetes Mellitus and/or Renal Dysfunction, When Compared With Other Classes of Antihypertensive Medication. *Am. J. Ther.*, March 3 [Epub ahead of print].
- Klowski W., Erne P., Linder L., Bühler F.R.** (1990) Arterial vasodilator effects of the dihydropyridine calcium antagonist amlodipine alone and in combination with verapamil in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 66(20): 1469–1472.
- Kothari N., Ganguly B.** (2014) Potential Drug — Drug Interactions among Medications Prescribed to Hypertensive Patients. *J. Clin. Diagn. Res.*, 8(11): HC01–HC04.
- Lee S.A., Choi H.M., Park H.J. et al.** (2014) Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. *Korean J. Intern. Med.*, 29(3): 315–324.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al.; Prospective Studies Collaboration** (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360(9349): 1903–1913.
- Li S., Kelly S.C., Petrasko M.** (2015) Implementing effective hypertensive management — review of the 2014 high blood pressure management guidelines. *S. D. Med., Spec. No.*: 33–35.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.** (2013) 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.*, 34(28): 2159–2219.
- McMurray J.J.** (2010) Clinical practice. Systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 362(3): 228–238.
- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines** (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 33(14): 1787–847.
- Messerli F.H.** (2003) ALLHAT, or the soft science of the secondary end point. *Ann. Intern. Med.*, 139(9): 777–780.
- Mosterd A., Hoes A.W.** (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93(9): 1137–1146.
- Muntner P., Levitan E.B., Lynch A.I. et al.** (2014) Effect of chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril on visit-to-visit variability of blood pressure: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 16(5): 323–330.
- Murdoch D., Heel R.C.** (1991) Amlodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs*, 41(3): 478–505.
- Nakamura T., Sato E., Fujiwara N. et al.** (2011) Calcium channel blocker inhibition of AGE and RAGE axis limits renal injury in nondiabetic patients with stage I or II chronic kidney disease. *Clin. Cardiol.*, 34(6): 372–377.
- Nosadini R., Tonolo G.** (2004) Relationship between blood glucose control, pathogenesis and progression of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15 Suppl. 1: S1–5.
- Ogawa T., Yasui K., Tomizawa T., Sugishita Y.** (1993) Safety and efficacy of amlodipine. A new once-daily calcium antagonist in non-hypertensive patients with coronary artery disease. *Jpn. Heart J.*, 34(5): 557–565.
- Omvik P., Thaulow E., Herland O.B. et al.** (1993) A double-blind, long-term, comparative study on quality of life, safety, and efficacy during treatment with amlodipine or enalapril in mild or moderate hypertensive patients: a multicenter study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 22 Suppl. A: S13–S19.
- Palmer S.C., Mavridis D., Navarese E. et al.** (2015) Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*, 385(9982): 2047–2056.
- Park C.G.** (2014) Is amlodipine more cardioprotective than other antihypertensive drug classes? *Korean J. Intern. Med.*, 29(3): 301–304.
- Patel K., Fonarow G.C., Ahmed M. et al.** (2014) Calcium channel blockers and outcomes in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.*, 7(6): 945–952.
- Piller L.B., Simpson L.M., Baraniuk S. et al.; ALLHAT Collaborative Research Group** (2014) Characteristics and long-term follow-up of participants with peripheral arterial disease during ALLHAT. *J. Gen. Intern. Med.*, 29(11): 1475–1483.
- Prkacin I., Balenovic D., Djermanovic-Dobrota V. et al.** (2015) Resistant hypertension and chronotherapy. *Mater. Sociomed.*, 27(2): 118–121.
- Rahman M., Pressel S., Davis B.R. et al.** (2005) Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch. Intern. Med.*, 165(8): 936–946.
- Rahman M., Pressel S., Davis B.R. et al.; ALLHAT Collaborative Research Group** (2006) Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.*, 144(3): 172–180.
- Rameis H.** (1993) Principles of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcium antagonists. *Wien. Med. Wochenschr.*, 143(19–20): 490–500.
- Salveti A., Magagna A., Abdel-Haq B. et al.** (1990) Nifedipine interactions in hypertensive patients. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 4(Suppl. 5): 963–968.
- Salveti A., Magagna A., Innocenti P. et al.** (1991) The combination of chlorthalidone with nifedipine does not exert an additive antihypertensive effect in essential hypertensives: a crossover multicenter study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 17(2): 332–335.
- Sison J., Assaad-Khalil S.H., Najem R. et al.** (2014) Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study. *Curr. Med. Res. Opin.*, 30(10): 1937–1945.
- Snipelisky D., Waldo O., Burton M.C.** (2015) Clinical Diagnosis and Management of Hypertension Compared With the Joint National Committee 8 Panelists' Recommendations. *Clin. Cardiol.*, June 9 [Epub ahead of print].
- Thallas-Bonke V., Thorpe S.R., Coughlan M.T. et al.** (2008) Inhibition of NADPH oxidase prevents advanced glycation end product-mediated damage in diabetic nephropathy through a protein kinase C- α -dependent pathway. *Diabetes*, 57(2): 460–469.
- Toth-Manikowski S., Atta M.G.** (2015) Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *J. Diabetes Res.*, 2015: 697010.
- Treating essential hypertension** (2014) The first choice is usually a thiazide diuretic. *Prescribe in English*, 23(152): 215–220.
- Tung Y.C., Lin Y.S., Wu L.S. et al.** (2015) Clinical outcomes and healthcare costs in hypertensive patients treated with a fixed-dose combination of amlodipine/valsartan. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 17(1): 51–58.
- Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhäger W.H. et al.** (1999) Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 340(9): 677–684.
- UK Prospective Diabetes Study Group** (1998) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 317(7160): 703–713.
- van Zwieten P.A., Pfaffendorf M.** (1993) Similarities and differences between calcium antagonists: pharmacological aspects. *J. Hypertens. Suppl.*, 11(1): S3–S11.
- Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al.** (2005) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension*, 46(2): 386–392.
- Wang J.G., Li Y., Franklin S.S., Safar M.** (2007) Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and Angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension*, 50(1): 181–188.
- Yamagishi S., Imaizumi T.** (2005) Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr. Pharm. Des.*, 11(18): 2279–2299.
- Yamal J.M., Oparil S., Davis B.R. et al.; ALLHAT Collaborative Research Group** (2014) Stroke outcomes among participants randomized to chlorthalidone, amlodipine or lisinopril in ALLHAT. *J. Am. Soc. Hypertens.*, 8(11): 808–819.
- Zalunans R., Jurkevics R., Zabiela V., Brazdzionyte J.** (2005) Effect of amlodipine and lacidipine on left ventricular diastolic and long axis functions in arterial hypertension and stable angina pectoris. *Acta Cardiol.*, 60(3): 239–246.
- Zamorano J., Rodriguez Padial L., Cosin J. et al.; CORONARIA Study Group** (2008) Amlodipine reduces predicted risk of coronary heart disease in high-risk patients with hypertension in Spain (The CORONARIA Study). *J. Int. Med. Res.*, 36(6): 1399–1417.
- Zanchetti A., Julius S., Kjeldsen S. et al.** (2006) Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J. Hypertens.*, 24(11): 2163–2168.

Получено 16.06.2015

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников

Амлоприл®-Дарница

Р.с. № UA/7940/01/01, № UA/7940/01/02 от 25.01.2013 г.

Состав. 1 таблетка содержит аmlодипина бесилата 5 или 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Антагонисты кальция. Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сосуды. Производные дигидропиридина. Амлодипин. **Код АТС.** C08C A01.

Побочные эффекты. Со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, тромбоцитопения; со стороны иммунной системы: аллергические реакции; нарушения метаболизма и алиментарные расстройства: увеличение или уменьшение массы тела, гипергликемия; со стороны нервной системы: утомляемость, астения, недомогание, сонливость и др.; со стороны сердечно-сосудистой системы: приливы, усиленное сердцебиение, аритмия и др.; со стороны пищеварительной системы: боль в животе, тошнота, потеря аппетита, изменение вкусовых ощущений и др.; со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня печеночных ферментов и др.

С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.

Тестовые вопросы

1. Амлодипин по структуре своей молекулы относится к производным:

- фенотиазина
- бензодиазепина
- дигидропиридина

2. Пролонгированный антигипертензивный эффект амлодипина обеспечивается:

- большим периодом полувыведения
- наличием активного метаболита
- большим объемом распределения

3. Какое влияние на биодоступность амлодипина оказывает прием пищи?

- не влияет
- повышает
- снижает

4. Какой эффект оказывает сочетанное применение амлодипина и хлорталидона?

- аддитивный антигипертензивный
- синергичный антигипертензивный
- не оказывает дополнительного влияния

5. Какой путь экскреции свойственен амлодипину?

- преимущественно печенью
- сбалансированная экскреция

- преимущественно почками

6. Какие побочные эффекты отмечают при применении амлодипина наиболее часто?

- кожный зуд
- учащение сердцебиения
- отечность нижней 1/3 голени и стоп

7. Каких эффектов, кроме антигипертензивного, можно достичь при применении амлодипина?

- нефропротекторного
- гипополипидемического
- противовоспалительного

8. Способность амлодипина предотвращать развитие инсульта и ИМ у пациентов с АГ высокого риска:

- уступает иАПФ и БРА
- не уступает иАПФ и БРА
- превосходит иАПФ и БРА

9. Какие дополнительные эффекты амлодипина ожидаемы у пациентов с АГ и ИБС?

- снижение частоты ангинозных эпизодов в течение суток, снижение толерантности к нагрузкам

- отсутствие влияния на гипертрофию левого желудочка

10. Согласно рекомендациям по лечению АГ ESC/ESH (2014), комбинированную терапию следует назначать:

- пациентам с умеренной и тяжелой АГ
- инициально всем пациентам с АГ
- пациентам, у которых не достигнут целевой уровень АД при монотерапии

11. С какими АГЛП, согласно рекомендациям по лечению АГ ESC/ESH (2014), предпочтительнее комбинировать амлодипин?

- диуретик
- любой препарат групп иАПФ, БРА, тиазидных/тиазидоподобных диуретиков
- иАПФ

12. Какое влияние на приверженность терапии пациентов с АГ оказывают фиксированные комбинации на основе амлодипина?

- повышают
- снижают
- не влияют

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

Контактные данные:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____