

СИМПОЗИУМ № 150
«НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ
АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ. ЧАСТЬ 1»

Проводит: Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.
Рекомендован: кардиологам, терапевтам, семейным врачам.

РАДЧЕНКО А.Д.
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ
АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ
ЧАСТЬ 1

***Резюме.** Данная статья представляет собой первую часть обзора литературы по использованию антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии. Рассмотрены вопросы об истории создания, классификации, механизмах действия, эффективности снижения артериального давления и побочных реакциях. Сделан вывод о том, что дигидропиридиновые антагонисты кальция не отличаются от других классов антигипертензивных препаратов по эффективности и безопасности, а в некоторых ситуациях имеют преимущества.*

***Ключевые слова:** артериальная гипертензия, осложнения, антагонисты кальция, безопасность применения.*

С момента своего создания и до сегодняшнего дня антагонисты кальция (АК) прочно удерживают одно из ведущих мест в лечении различной сердечно-сосудистой патологии, в том числе и артериальной гипертензии (АГ). В разные времена АК были и на гребне успеха, и переживали падения, когда их критиковали за возможное увеличение частоты развития инфаркта миокарда и онкологической патологии. Но как бы там ни было, они остаются одними из самых продаваемых антигипертензивных препаратов в мире. Так, частота назначения АК в Европе колеблется от 17,2 % во Франции и Германии до 33,3 % в Великобритании [32]. В Южной Азии монотерапию АК получают 34 % [11]. В США 29,0 % пациентов принимают АК [34]. Широкое распространение АК в лечении АГ во всем мире объясняется следующими причинами. Во-первых, АК обладают высокой антигипертензивной эффективностью, которая проявляется достаточно рано (от нескольких минут у нифедипина до 1–2 суток у амлодипина). Во-вторых, АК метаболически нейтральны и их можно применять при различных нарушениях обменных процессов (сахарный диабет, дислипидемия, подагра и др.). В-третьих, благодаря вазодилататорному эффекту (в том числе коронарных артерий) и способности некоторых из них замедлять

частоту сердечных сокращений (ЧСС), уменьшая потребность в кислороде, они могут применяться у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе при вазоспастической стенокардии. В-четвертых, для АК существуют доказательства их нейропротекторного и антиатерогенного действия. В-пятых, способность влиять на выработку и высвобождение NO, расслаблять мускулатуру сосудов делает АК эффективными препаратами в уменьшении жесткости артерий и лечении изолированной систолической АГ. В-шестых, в связи с тем, что основной механизм действия АК не связан с ренин-ангиотензиновой системой (РАС), активность которой низка у пожилых пациентов, препараты данной группы наряду с диуретиками эффективны для снижения АД у людей старшей возрастной группы. А в последние годы наблюдается значительное старение нации (за счет увеличения продолжительности жизни) и увеличение числа пожилых пациентов. В-седьмых, под влиянием АК снижается вариабельность АД, которой в настоящее время придается большое значение в определении прогноза течения АГ.

© Радченко А.Д., 2013
© «Артериальная гипертензия», 2013
© Заславский А.Ю., 2013

В Украине частота назначения АК значительно меньше, чем в остальном мире, — только 10,9 % (1,6 % в составе фиксированной комбинации) [75]. При этом, если верапамил и дилтиазем как АК, замедляющие ЧСС, назначаются при определенных показаниях без особых предосторожностей, то более широкое использование дигидропиридиновых АК (ДАК) ограничивается предубеждением врачей о более частом возникновении таких побочных эффектов, как периферические отеки, тахикардия, нарушения ритма, ортостатические реакции. Настоящая статья посвящена обзору данных литературы об эффективности и безопасности применения в основном ДАК при АГ и сопутствующих состояниях.

История

Впервые эффект кальциевого антагонизма был обнаружен в 1964 году, когда появилось сообщение о двух новых действующих веществах, позднее получивших названия верапамил и прениламин, которые оказывали на сердце действие, похожее при отмене кальция, и уменьшали кальций-зависимую утилизацию высокоэнергетической фосфатазы, силу сокращения и потребность миокарда в кислороде без влияния на параметры, определяемые натрий-зависимым потенциалом [28]. Данные эффекты блокировались при повышении содержания кальция, бета-адренергическими катехоламинами и сердечными гликозидами. В 1969 году появился термин «антагонисты кальция», под

которым объединили несколько веществ — Д600, нифедипин, нилудипин, нимодипин, перексиллин, фендилин, теродилин. В 1975 году японские фармакологи синтезировали дилтиазем. В 70-х годах появляется амлодипин, и позднее — лекарнидипин и лацидипин.

Классификация, механизм действия, фармакокинетика и фармакодинамика

Классификация. Все блокаторы кальциевых каналов классифицируют (табл. 1) в зависимости от химической структуры: производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин, лацидипин, лерканидипин, фелодипин, никардипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, исрадипин), фенилалкинамины (верапамил, галлопамил, анипамил) и бензогизепины (дилтиазем, клентиазем). В зависимости от селективности их разделяют на неселективные (действующие на кальциевые каналы и в сосудах, и в сердце) — дилтиазем; селективные, с преимущественным действием на периферические сосуды (периферические вазодилататоры) — нифедипин, сосуды мозга — нимодипин, коронарные сосуды — нисолдипин, миокард и проводящую систему сердца — верапамил и др. (табл. 1, 2). По продолжительности действия выделяют короткодействующие (нифедипин, дилтиазем) и пролонгированные препараты (амлодипин, фелодипин, исрадипин). Принятым также является разделение АК на три генерации (табл. 3). Первая — короткодействующие

Таблица 1. Тканевая селективность антагонистов кальция

Антагонист кальция	Миокард	Сосуды	Проводящая система и узлы
Амлодипин	+	++++	-
Дилтиазем	+	+	+
Исрадипин	+	++++	-
Фелодипин	+	++++	-
Нифедипин	+	++	-
Нимодипин	+	++++	-
Нисолдипин	+	++++	-
Нитрендипин	+	+++	-
Верапамил	+	+	+
Лекарнидипин	+	++++	-
Лацидипин	+	++++	-

Таблица 2. Сравнение сосудистой селективности некоторых дигидропиридиновых антагонистов кальция

Антагонист кальция	Коронарные артерии	Мозговые артерии	Периферические артерии
Амлодипин	+	+	+
Лекарнидипин	+	+	+
Лацидипин	+	+	+
Нифедипин	+	+	+
Фелодипин	+	+	+
Нисолдипин	+++	+	+
Нимодипин	+	+++	+

Таблица 3. Классификация антагонистов кальция (Т. Тоуо-Ока, W. Nayler, 1995 [79])

Препарат	Первое поколение	Второе поколение		Третье поколение
		А	В	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин-GITS Фелодипин-ER Никардипин-ER	Фелодипин Нисолдипин Исрадипин Нимодипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин S-амлодипин
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил-SR	Галлапамил Анипамил Тиапамил	
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем-SR	Клентиазем	

Примечания: SR — Sustained released; GITS — gastrointestinal therapeutic system; ER — extend release.

«старые» препараты, обладающие порой негативными свойствами, сейчас применяющиеся только для купирования гипертонических кризов. Вторая подразделяется на подгруппу А — пролонгированные препараты первой генерации, которые, благодаря современным технологиям, обрели способность медленно высвобождаться, и подгруппу В — «новые» синтезированные АК с большей продолжительностью действия и с дополнительными свойствами. Третья — пролонгированные препараты, обладающие высоким профилем безопасности [26].

АК IIА-подкласса оказывают продолжительное терапевтическое действие за счет сочетания длительного времени до достижения максимальной концентрации препарата и длительного периода полувыведения из плазмы крови. Как правило, ретардные формы АК лучше переносятся, так как реже вызывают побочные эффекты, связанные с вазодилатацией (по сравнению с препаратами 1-го поколения), благодаря удлинению времени до достижения максимальной концентрации в плазме крови (то есть более медленному наступлению максимального действия). АК IIВ-подкласса характеризуются продолжительным действием и более высокой вазоселективностью. Продолжительное действие обусловлено как длительным временем до достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови, так и длительным периодом полувыведения.

Несмотря на улучшенный фармакокинетический профиль и более высокую тканевую селективность, АК 2-го поколения все же отличаются недостаточной предсказуемостью клинических эффектов, что объясняется их низкой биодоступностью (в пределах от 10 до 40 %), значительными колебаниями концентраций препарата в плазме крови в течение «междозового» интервала и внезапным прекращением действия, приводящим к быстрому исчезновению терапевтического эффекта. Большинство АК 2-го поколения не обеспечивают стабильного терапевтического эффекта на протяжении суток, поэтому некоторым больным приходится назначать их два раза в день.

Препараты 2-го поколения имеют определенную маркировку — ER, GITS, SR, HS, CD, XR. Они означают систему, с помощью которой удлиняется период действия лекарства. GITS (гастроинтестинальная система) есть у нифедипина и HS — у верапамила (Covega

HS). Данные формы представляют собой осмолярные помпы — жидкость из желудочно-кишечного тракта входит в капсулу со специальным пористым покрытием и вызывает набухание внутрикапсульной субстанции (собственно помпа), которая выталкивает через поры действующее вещество. SR — растворяющая система. Действующее вещество помещено в матрикс нейтрального полисахарида, который набухает под влиянием желудочно-кишечного сока, и действующее вещество диффундирует в кишечник, или в капсуле содержится много мелких гранул, которые растворяются постепенно. ER — диффузионная система. Действующее вещество наносится на внутреннюю оболочку, которая покрывается более толстым слоем наружной оболочки. Препарат сначала диффундирует с наружной оболочки, а потом с внутренней под влиянием желудочно-кишечного сока. CD — водозависимая диффузионная система. Капсула содержит шарики с толстым и тонким покрытием, первые 12 часов высвобождение идет из шариков с тонким покрытием, следующие 12 часов — из шариков с толстым покрытием. XR — растворимая система. Высвобождение препарата (дилтиазем) происходит из-за медленного набухания наружной желатиновой оболочки.

Фармакокинетика. Все ДАК хорошо всасываются при приеме внутрь. Никардипин и нимодипин могут назначаться также и внутривенно. При приеме внутрь ДАК подвергаются интенсивному метаболизму в печени (кроме амлодипина, биодоступность которого составляет от 60–80 %), что обуславливает сравнительно невысокую биодоступность большинства веществ: лацидипин — в среднем 10 %, нифедипин — 56 % (для нифедипина-GITS — 98 %), фелодипин — 15 %, лерканидипин — 10 % (может увеличиваться при увеличении дозы) [26]. Ни всасываемость, ни биодоступность большинства ДАК не изменяются при совместном приеме с пищей. Исключение составляет лерканидипин: его всасывание усиливается при совместном приеме с едой (из-за липофильности препарата). Большинство ДАК более чем на 90 % связываются с белками плазмы крови, что создает возможность лекарственных взаимодействий из-за конкуренции за связь с белками (например, с непрямыми антикоагулянтами) [9, 12, 13, 16 18, 26].

Длительнодействующие ДАК (лерканидипин, лацидипин) достигают максимума плазменной концен-

трации через 30–150 мин (табл. 4). Для амлодипина этот показатель составляет 6 часов. Данные препараты не подходят для быстрого снижения АД, но благодаря именно этому постепенному достижению пика концентрации у них менее всего выражен эффект первой дозы и, соответственно, возникновение рефлекторной активации симпатoadренальной системы. У амлодипина очень большой объем распределения (21 л/кг веса тела). Наибольшие его концентрации обнаруживаются в печени, легких, почках и надпочечниках. Он плохо проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры и, соответственно, не оказывает влияния на центральную нервную систему и развитие плода во время беременности. Нифедипин также почти не проникает через гематоэнцефалический барьер, и во многих странах зарегистрирована его короткодействующая форма для лечения кризов у беременных. Для фелодипина, лерканидипина и лацидипина беременность и лактация являются противопоказанием, так они проникают через плацентарный барьер. Лерканидипин в отличие от всех других АК обладает высокой липофильностью и поэтому накапливается в мышечном слое артерий. Из-за этого, несмотря на короткий период плазменного полувыведения (примерно 10 ч), он оказывает фармакологическое действие до 24 часов (табл. 4). Период полувыведения амлодипина в плазме крови значительно больше, чем у других АК, и колеблется от 35 до 52 часов, что связано с медленной скоростью его биотрансформации в печени. **Период полувыведения амлодипина удлиняется с возрастом (с 35 до 48 часов) и при наличии АГ (64 часа). Лацидипин имеет период полувыведения 13–18 часов.**

Одни ДАК выводятся практически только через кишечник (амлодипин, фелодипин), что делает безопасным их назначение при почечной недостаточности и требует корректирования дозы при циррозе печени. Лерканидипин и лацидипин выводятся и через кишеч-

ник, и с почками в соотношении 56/44 и 70/30 % соответственно, что делает относительно безопасным их назначение и при почечной, и при печеночной недостаточности. Нифедипин выводится на 60–80 % через кишечник и на 20–40 % почками.

Механизм действия. Тонус гладкой мускулатуры и ее сократимость поддерживаются посредством регуляции трансмембранного тока кальция через так называемые кальциевые каналы. Определяют шесть типов кальциевых каналов, но основное клиническое значение имеют каналы L- и T-типа. Все используемые в настоящее время АК воздействуют на каналы L-типа (так называемые медленные кальциевые каналы) клеток гладкой мускулатуры сосудов, кардиомиоцитов, клеток проводящей системы сердца и тромбоцитов. АК не оказывают отрицательного влияния на содержание ионов кальция, а лишь блокируют его прохождение внутрь гладкомышечных клеток. Поэтому они не имеют никакого значения для развития остеопороза и других нарушений обменных процессов, связанных с кальцием как с минералом. Напротив, АК амлодипин и лацидипин [35] при экспериментальном остеопорозе у крыс с овариоэктомией улучшали костный метаболизм, увеличивая содержание кальция и фосфора.

Основным действием АК является выраженная периферическая вазодилатация, которая происходит за счет снижения тонуса гладкой мускулатуры стенки сосудов, устранения сосудистого спазма. На этом фоне, с одной стороны, снижается АД (как в большом, так и малом круге кровообращения), с другой — возможно возникновение периферических отеков из-за несоответствия между увеличенным притоком крови и неизменным оттоком. Поэтому у людей с нарушенным лимфотоксическим дренажем отеки на АК возникают чаще. С выраженным артериальным вазодилататорным эффектом связано также появление у пациентов покраснения лица и рефлекторной тахикардии. Под влиянием АК

Таблица 4. Фармакокинетические особенности различных антагонистов кальция (адаптировано из [56] и [25])

Антагонист кальция	Время достижения пика концентрации	Время полувыведения, ч	Путь выведения
Амлодипин	6–12 ч	35–50	ЖКТ (> 90 %)
Дилтиазем	1–2 ч	3–11	ЖКТ/почки
Исрадипин	1–2 ч	7–8	ЖКТ (60 %)/почки (40 %)
Фелодипин	2–8 ч	10–15	Почки (70 %)/ЖКТ (30 %)
Нифедипин	20–40 мин*	2–4	ЖКТ (60–80 %)/почки (20–40 %)
Нимодипин	1–2 ч	5	Почки (50–60 %)/ЖКТ (40–50 %)
Нисолдипин	1–2 ч	8–12	Почки (70–80 %)/ЖКТ (20–30 %)
Нитрендипин	2 ч	8–14	Почки (70 %)/ЖКТ (30 %)
Верапамил	1–2 ч	3–7	Почки (70 %)/ЖКТ (30 %)
Лекарнидипин	1,5–3 ч	8–10	ЖКТ (56 %)/почки (44 %)
Лацидипин	3 ч	7–18	ЖКТ (70 %)/почки (30 %)

Примечание: * — для нифедипина-GITS время достижения пика концентрации составляет 6–15 часов (в зависимости от дозы), а время полувыведения — 2–4 часа.

коронарные артерии также расширяются, что позволяет лечить вазоспастическую стенокардию. Кроме того, из-за периферической вазодилатации и снижения АД уменьшается постнагрузка на сердце, что несколько снижает потребность миокарда в кислороде. Для верапамила и дилтиазема отмечено снижение потребности миокарда в кислороде за счет уменьшения ЧСС. Поэтому АК относят к антиангинальным препаратам. Несмотря на вазодилатацию, синдром обкрадывания, как правило, не наблюдается, особенно при использовании пролонгированных форм. Из-за блокирования входа кальция в кардиомиоцит возможно снижение силы сокращения. Поэтому препараты данной группы не рекомендованы лицам с систолической дисфункцией. Однако ДАК могут назначаться при систолической дисфункции и сопутствующей АГ или вазоспастической стенокардии.

Для недигидропиридиновых АК свойственна блокада поступления кальция в клетки синусового и атриовентрикулярного узла, что приводит к отрицательному батмотропному и дромотропному эффектам. Поэтому верапамил и дилтиазем также могут использоваться при лечении суправентрикулярных нарушений сердечного ритма. В большей степени снижение ЧСС наблюдается при применении верапамила. Несколько меньшей антиаритмической активностью обладает дилтиазем. Дигидропиридиновые АК не влияют на синоаурикулярную и атриовентрикулярную проводимость, но за счет быстрой и выраженной вазодилатации могут вызывать рефлекторную тахикардию через активацию симпатoadренальной системы и провоцировать аритмии. В меньшей степени тахикардия встречается при использовании пролонгированных форм, но если же она возникает, то, как правило, при приеме первых доз и с течением времени выраженность этого негативного эффекта уменьшается или исчезает. При брадикардии же ДАК являются препаратами выбора.

Таким образом, основными клинически значимыми эффектами АК являются гипотензивный, антиангинальный и антиаритмический (для верапамила и дилтиазема). Помимо этого, у некоторых из них (нифедипин-ГИТС, амлодипин, лацидипин, лерканидипин) были открыты интересные свойства, усиливающие их действие при сердечно-сосудистых заболеваниях, такие как, например, антиоксидантный и антисклеротический эффекты (см. далее).

Эффективность дигидропиридиновых антагонистов кальция при артериальной гипертензии

Идеальный препарат из класса ДАК для лечения АГ должен обладать определенными свойствами: снижать систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД; не вызывать ортостатической гипотензии; иметь минимальное количество побочных реакций и благоприятный метаболический профиль; длительно действовать и назначаться один раз в сутки; вызывать расслабление периферических сосудов без отрицательного влияния

на миокард; не вызывать тахифилаксию; вызывать регресс развития поражения органов-мишеней. Нужно сказать, что, наверное, ни один из существующих ДАК в настоящее время полностью не соответствует данным критериям, хотя препараты третьего поколения максимально к этому близки. Ниже мы рассмотрим вопросы касательно применения различных представителей данного класса при лечении АГ, в том числе и при сопутствующих состояниях.

Влияние на АД. В среднем все ДАК одинаковы в степени снижения АД, однако они могут отличаться по скорости действия, длительности наступления максимального эффекта и продолжительности антигипертензивного эффекта.

АД — это непостоянный, часто меняющийся показатель гемодинамики, характеризующийся циркадностью. Как правило, АД снижается во время сна и резко повышается при пробуждении (утренний подъем). Отсутствие ночного снижения АД сопряжено с большей вероятностью поражения органов-мишеней и частотой развития сердечно-сосудистых осложнений [42, 82]. При однократном назначении АГП очень важно, чтобы антигипертензивное действие распространялось на все 24 часа и обеспечивало снижение АД в ночное время и ранние утренние часы. Считается, что непосредственно перед приемом следующей дозы препарата АД должно быть ниже, чем до назначения терапии. Соотношение между степенью снижения АД на момент до приема следующей дозы (рис. 1) и степенью снижения АД на пике действия получило название «корыто/пик» (Т/Р). Согласно действующим требованиям в США и Европе, для рекомендованного к использованию АГП соотношение Т/Р должно составлять не менее 50 %, а в идеале — 70 % и более.

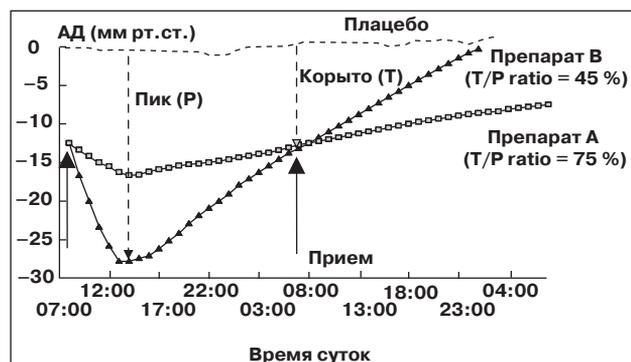


Рисунок 1. Соотношение «корыто/пик» (Т/Р) и контроль АД на протяжении суток

Практически все ДАК длительного действия имеют величину Т/Р выше 50 % (среднее соотношение Т/Р для амлодипина 68 %, нифедипина-ГИТС — 65 %, верапамила-SR — 64 %, фелодипина-ER — 52 %, лацидипина — 65 %, лерканидипина — 74 %). Препараты более короткого, 12-часового, действия также имеют высокое соотношение. Для обеспечения же стабильного контроля АД препаратами короткого действия нужно их принимать в строго определенное время (например, нифедипин каждые 4 часа), что не всегда при-

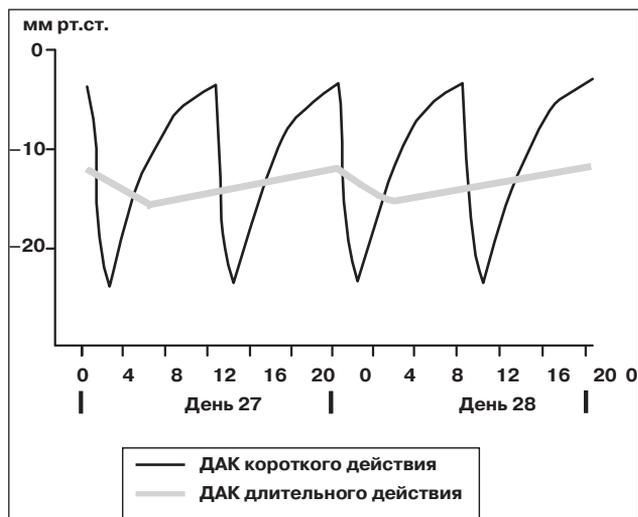


Рисунок 2. Различия антигипертензивного действия дигидропиридиновых антагонистов кальция в зависимости от длительности действия (объяснение в тексте)

Примечание: ДАК — дигидропиридиновый антагонист кальция.

емлемо для пациента. Прием препарата позже может привести к тому, что к моменту следующего приема АД будет даже выше, чем до назначения препарата, а последующее за приемом резкое и быстрое снижение АД приводит к возникновению «пилообразных» его колебаний (рис. 2). Этот механизм лежит в основе того, что на фоне короткодействующих ДАК чаще возникают такие осложнения, как инфаркт миокарда и инсульт. Поэтому, согласно современным рекомендациям, для лечения АГ в настоящий момент отдается предпочтение назначению препаратов с наибольшей продолжительностью действия, которое позволяет применять их один раз в сутки, что значительно уменьшает вероятность побочных явлений и упрощает режим назначения. Это, в свою очередь, способствует улучшению приверженности пациентов к лечению и, соответственно, повышает вероятность достижения целевого уровня АД. Кроме того, пропуск дозы длительнодействующего препарата пациентом, как правило, не сопровождается значительным повышением АД. Однако у различных ДАК сохранение антигипертензивного эффекта при пропуске дозы может быть различным. Так, в исследовании J. Smilde [76] сравнивали степень снижения АД на фоне постоянного приема, при пропуске одной и двух доз амлодипина и фелодипина с медленным высвобождением. Как видно из рис. 3, оба препарата имели хороший антигипертензивный эффект при постоянном приеме. При пропуске одной и двух доз эффективность фелодипина снижалась значительно, в то время как пропуск одной дозы амлодипина не влиял на степень снижения диастолического АД, а при пропуске двух доз эффект снижался, но не так значительно, как на фоне фелодипина. Это говорит о том, что амлодипин обладает более продолжительным антигипертензивным эффектом, чем фелодипин, и, если пациент по каким-то причинам не сможет при-

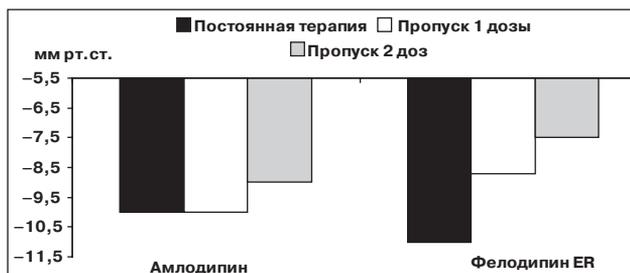


Рисунок 3. Снижение диастолического артериального давления во время постоянной терапии и после пропуска одной и двух доз амлодипина и фелодипина с медленным высвобождением (объяснение в тексте)

нять следующую дозу амлодипина вовремя, то это не сильно отразится на повышении АД.

Современная концепция снижения АД в настоящее время подразумевает также не только достижение целевого офисного и среднесуточного АД, но и предупреждение его значительных колебаний. Иными словами, препарат должен жестко контролировать АД. В научной литературе колебания АД в течение определенного периода времени называются вариабельностью. Вариабельность может определяться за сутки, тогда она называется среднесуточной, за дневной период — дневная вариабельность, за ночной период — ночная вариабельность. Нормальные значения данных показателей существуют лишь для дневной/ночной вариабельности САД (15/15 мм рт.ст. по данным Российского кардиологического центра) и дневной/ночной вариабельности ДАД (14/12 мм рт.ст. по данным Российского кардиологического центра) [6]. Данные показатели оцениваются с помощью метода суточного мониторирования АД. Кроме того, можно оценивать вариабельность офисного АД у каждого пациента от визита к визиту или внутри каждого визита. Нормальные показатели пока не разработаны. Математически вариабельность АД представляет собой стандартное отклонение (SD) от среднего при последовательных измерениях.

В нескольких исследованиях было продемонстрировано прогностическое значение вариабельности. Так, в наблюдении Björklund и Lithell (рис. 4) высокая вариабельность дневного САД была фактором, повышающим риск сердечно-сосудистых событий независимо от уровня среднесуточного САД [15]. В исследовании Ohasama сердечно-сосудистая смертность была наибольшей при сочетании низкой вариабельности частоты сердечных сокращений и высокой вариабельности САД [43]. В итальянском наблюдении на протяжении 148 месяцев за 2012 пациентами с АГ, которым проводили суточное мониторирование, оказалось, что сердечно-сосудистая смертность позитивно коррелировала с суточной вариабельностью АД [51]. Помимо частоты осложнений большая амплитуда колебаний АД сопряжена с поражением органов-мишеней. Так, Sander и соавт. показали, что у 286 пациентов с мягкой и умеренной АГ и высокой дневной вариабельностью САД было более выраженное увеличение толщины комплекса интима-медиа, что свидетельствовало о бо-

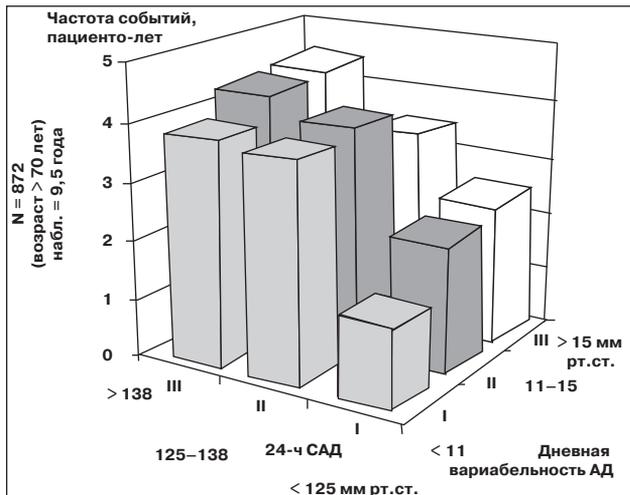


Рисунок 4. Частота развития кардиоваскулярных событий в зависимости от уровня среднесуточного систолического артериального давления (24-ч САД) и дневной вариабельности систолического артериального давления у пожилых. Адаптировано из [15]

лее раннем развитии атеросклероза [72]. В ряде последних исследований продемонстрировано, что вариабельность офисного САД также имеет прогностическое значение. Так, в популяционном американском исследовании

довании пациенты со средней вариабельностью САД между визитами выше 8,3 мм рт.ст. имели на 50 % выше общую смертность, чем пациенты со средней вариабельностью меньше 4,8 мм рт.ст. [55]. В двух исследованиях (ASCOT и UK-TIA) увеличение колебаний офисного АД сопровождалось увеличением риска возникновения как инсульта, так и коронарных событий [70, 23].

От чего зависит вариабельность АД? От особенностей пациента (возраст, частота сердечных сокращений, АД, пол, эмоциональное и физическое состояние, сопутствующие заболевания через влияние на нейрогуморальную регуляцию), барорегуляции, жесткости артерий, от метода измерения АД, от того, кто проводит измерение, и от терапии (прямое воздействие препарата, приверженность пациента к назначенной терапии). Если говорить о препаратах, то лидерами по снижению вариабельности являются АК. По данным метаанализа, именно АК и диуретики (рис. 5) были самыми эффективными в снижении вариабельности САД и ДАД, что, возможно, частично объясняет их роль в снижении частоты инсульта [81]. Рис. 6 демонстрирует снижение АД и его вариабельности под влиянием амлодипина в исследовании COMMIT, которое включало 310 пациентов [68, 69].

Помимо контроля офисного, среднесуточного АД и его вариабельности, эффективное антигипер-

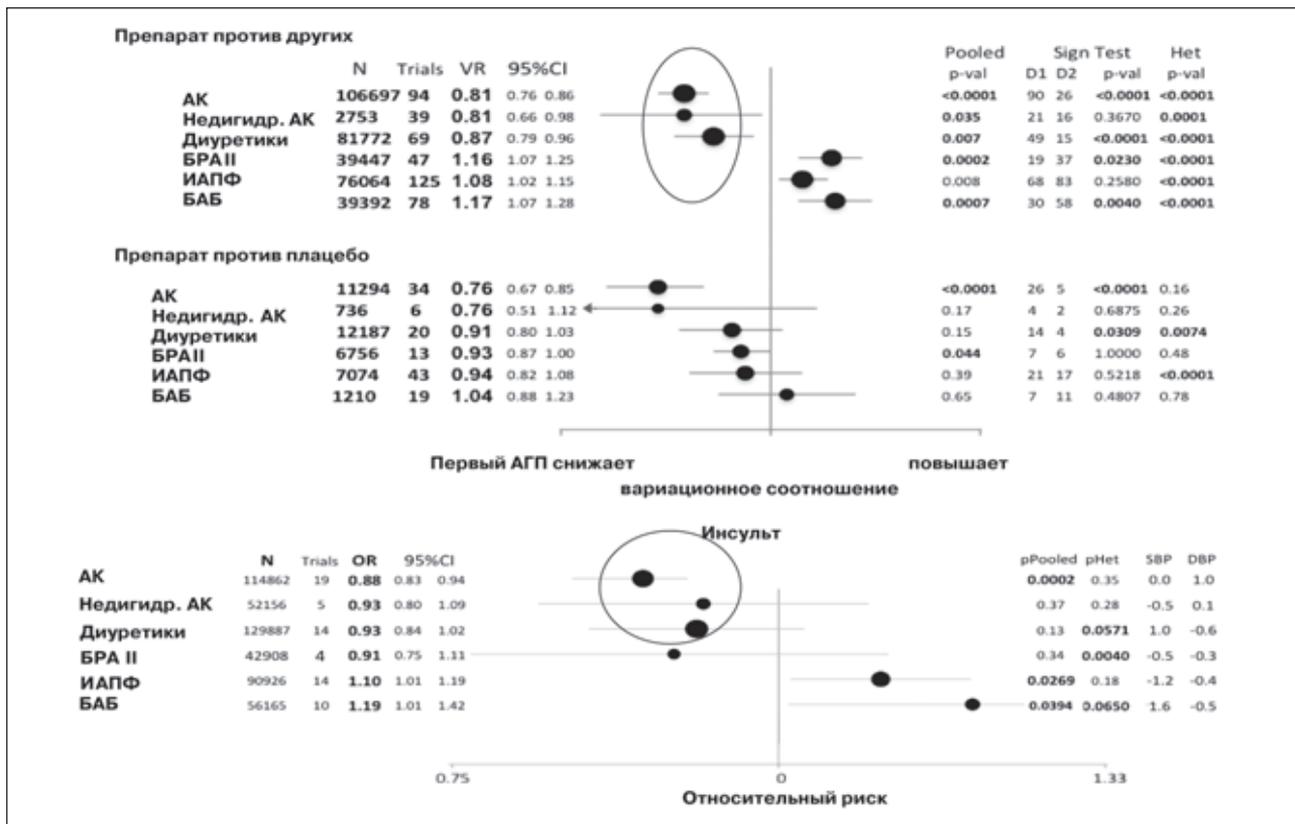


Рисунок 5. Данные метаанализа: сравнение влияния различных групп антигипертензивных препаратов на вариабельность АД и частоту развития инсульта.

Примечания: АК — блокаторы кальциевых каналов; Недигидр. АК — недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов; БРА II — блокаторы рецепторов ангиотензина II; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БАБ — бета-адреноблокаторы. Адаптировано из [81].

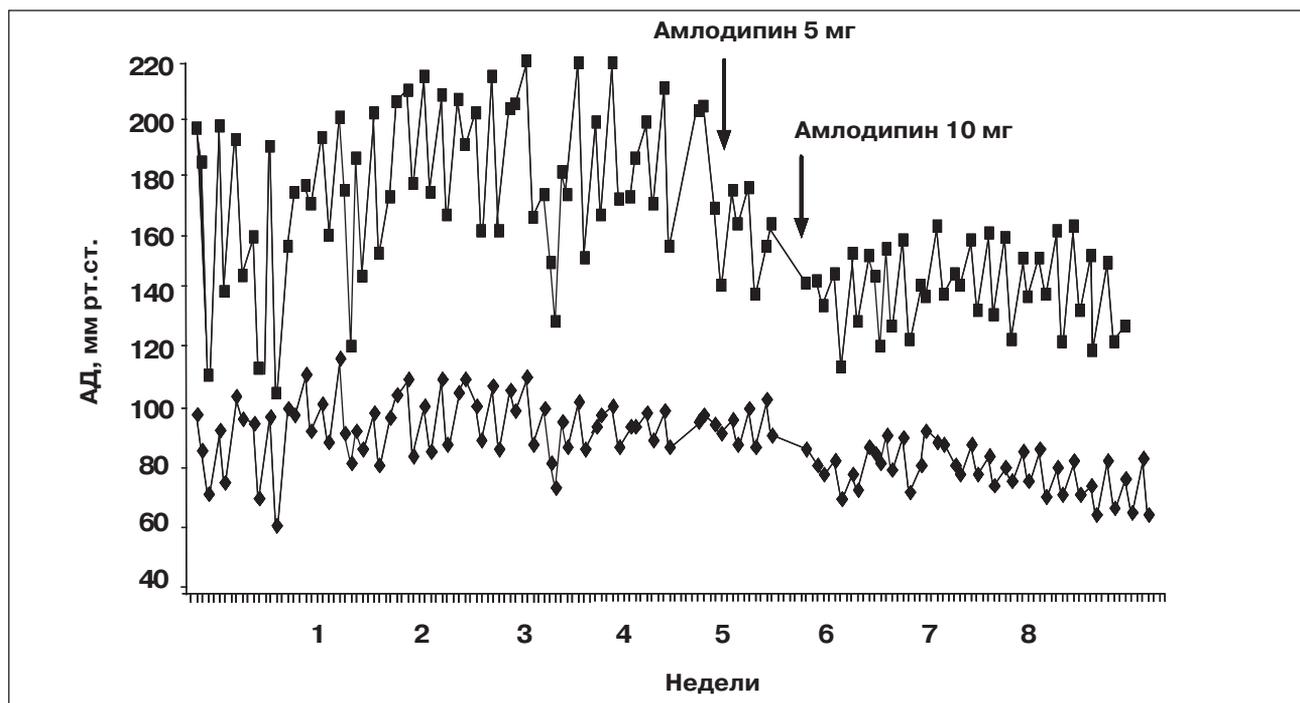


Рисунок 6. Влияние амлодипина на уровень АД и его вариабельность. Адаптировано из [68]

тензивне лікування повинно знижувати центральне АД. Згідно даним перехрестного дослідження Т. Morgan і соавт., АК і діуретики добре знижували і АД на плечовій артерії, і центральне АД, в той час як ІАПФ значно краще зменшували рівень саме центрального, а не на плечовій артерії, АД (рис. 7) [54]. Бета-блокатори краще впливали на АД, виміряне на плечовій артерії, і гірше на центральне АД. Тому деякі дослідники говорять про те, що роль ІАПФ в зниженні АД часто недооцінюється, а роль бета-блокаторів переоцінюється. Антагоністи ж кальцію ефективні при будь-якому вимірюванні АД.

Таким чином, АК є ефективними антигіпертензивними препаратами, які відповідають сучасним вимогам: знижують офісне, середньодобове і центральне АД, зменшують варіабельність АД. Длительнороздіючим ДАК присуще поступове і гладке формування ефекту, що дозволяє контролювати АД протягом доби і забезпечувати збереження достатнього антигіпертензивного ефекту на момент прийому наступної дози препарату. Найбільш тривалістю дії володіє амлодипін.

Сравнение антагонистов кальция с другими классами антигипертензивных препаратов по степени снижения САД и ДАД представлено на рис. 7 и 8. Как видно из рисунков 7 и 8, существенной разницы между классами антигипертензивных препаратов нет. Однако, по данным метаанализа, АК достоверно более эффективны в снижении САД и ДАД, чем ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, в снижении ДАД — чем диуретики и альфа-блокаторы. И менее эффективны в снижении САД, чем диуретики. При этом, надо учитывать, что это данные метаанализа, а не прямого

сравнения. В руководствах записано, что все рекомендованные классы антигипертензивных препаратов одинаково снижают АД.

Влияние на частоту развития кардиоваскулярных осложнений ДАК изучалось во многих исследованиях. Первые наблюдения были посвящены использованию нифедипина. В 1996 году появились результаты большого исследования STONE, которое включало 1632 пациента в возрасте от 60 до 79 лет [33]. Согласно данным этого исследования, назначение нифедипина длительного действия по сравнению с плацебо на протяжении 30 месяцев приводило к снижению риска возникновения инсульта на 57,3 %, аритмий — на 82 %, сердечной недостаточности — на 62,5 %, сердечно-сосудистых событий — на 59,5 %, всех событий — на 59 %. Таким образом, было показано, что эффективное снижение АД на фоне ДАК у пожилых пациентов благоприятно влияет на течение АГ.

В дальнейшем появляются результаты исследований SYST-EUR и чуть позже SYST-CHINE, проведенных соответственно в Европе и Китае, которые подтвердили, что при изолированной АГ у пожилых пациентов использование ДАК нитрендипина способствовало достоверному снижению риска осложнений: общей смерти — на 14 %, сердечно-сосудистой смерти — на 27 %, инфаркта миокарда — на 30 %, инсульта — на 42 %, сердечной недостаточности — на 29 % [77, 80].

Параллельно публикуется ряд статей с результатами исследований и метаанализов, которые утверждали, что применение ДАК сопряжено с увеличением риска возникновения коронарных событий, внезапной смерти и опухолевых заболеваний [38, 63, 67]. Наибольшую известность приобрел так называемый метаанализ С. Furberg и соавт., согласно которому применение ни-

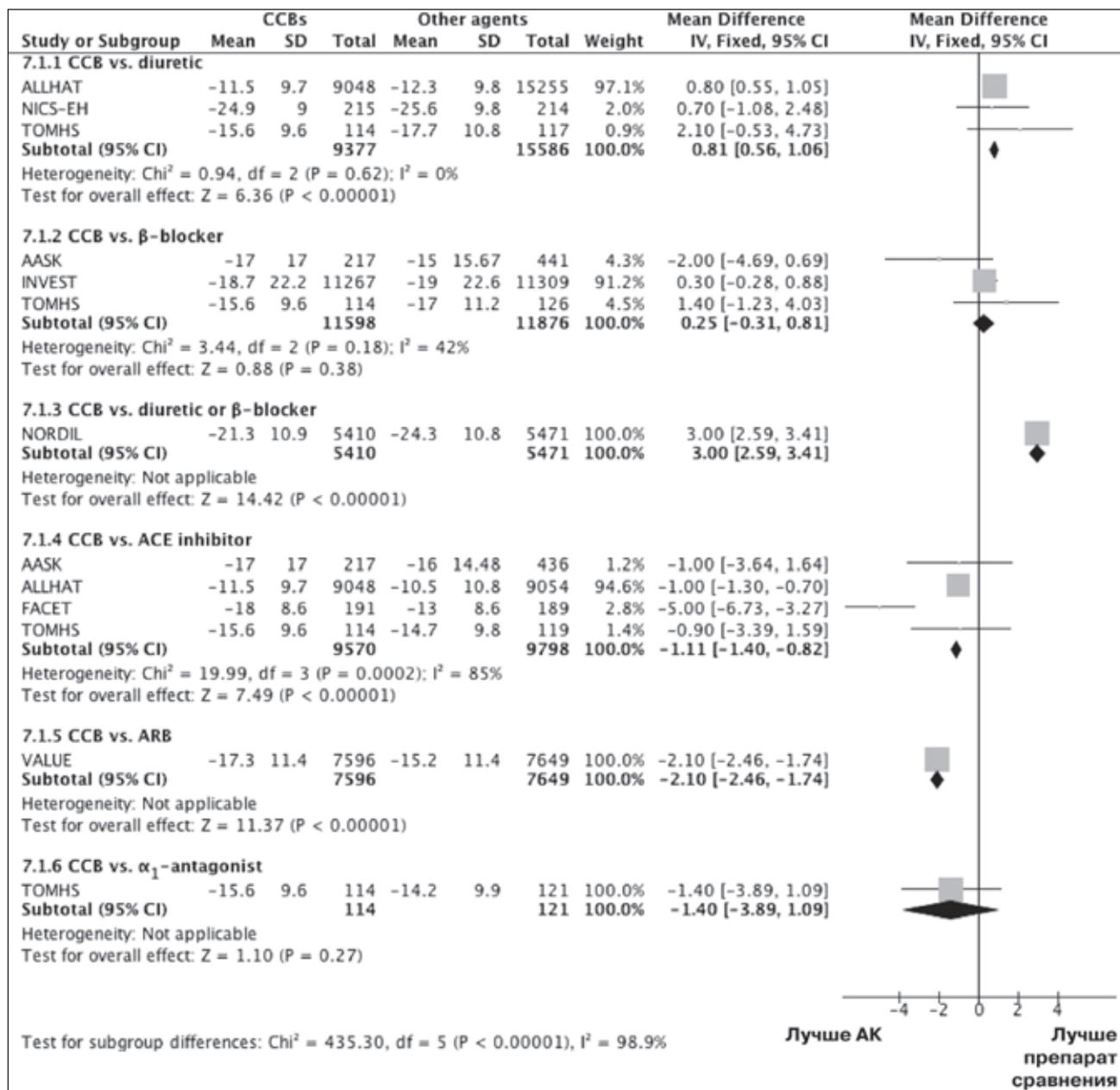


Рисунок 7. Сравнение антагонистов кальция с другими классами антигипертензивных препаратов по степени снижения САД (данные [20])

федипина у пациентов с ИБС дозозависимо увеличивало смертность [29]. Однако дальнейшие повторные метаанализы и исследования показали, что такой эффект возникает только при использовании короткодействующего нифедипина. Так, проведенный в 1997 году сравнительный анализ эффективности антигипертензивной терапии ДАК короткого и длительного действия показал, что по сравнению с бета-адреноблокаторами (эффективность которых в снижении сердечно-сосудистых осложнений АГ не вызывает сомнений) при применении АК длительного действия риск развития сердечно-сосудистых осложнений составлял 0,76 (уменьшение риска на 24 %), а короткого действия — 3,88 (увеличение риска более чем в 3 раза) [10]. В другом наблюдении приняло участие 833 пожилых

пациента, перенесших инфаркт миокарда. 160 из них принимали длительнодействующие АК и 673 АК короткого действия. После стандартизации пациентов по возрасту, полу, расе, сопутствующей патологии относительный риск смерти у принимавших длительнодействующие ДАК, по сравнению с принимавшими короткодействующие ДАК, составил 0,42 (доверительный интервал (ДИ) 0,21–0,86), что означает достоверное снижение риска на 58 %. Относительный риск повторных госпитализаций был 0,57 (ДИ 0,34–0,94) — достоверное снижение риска на 43 %. При этом достоверной разницы по конечным точкам между пациентами, принимавшими длительнодействующие или короткодействующие недигидропиридиновые АК, обнаружено не было [31]. Эти данные свидетельствовали о том, что

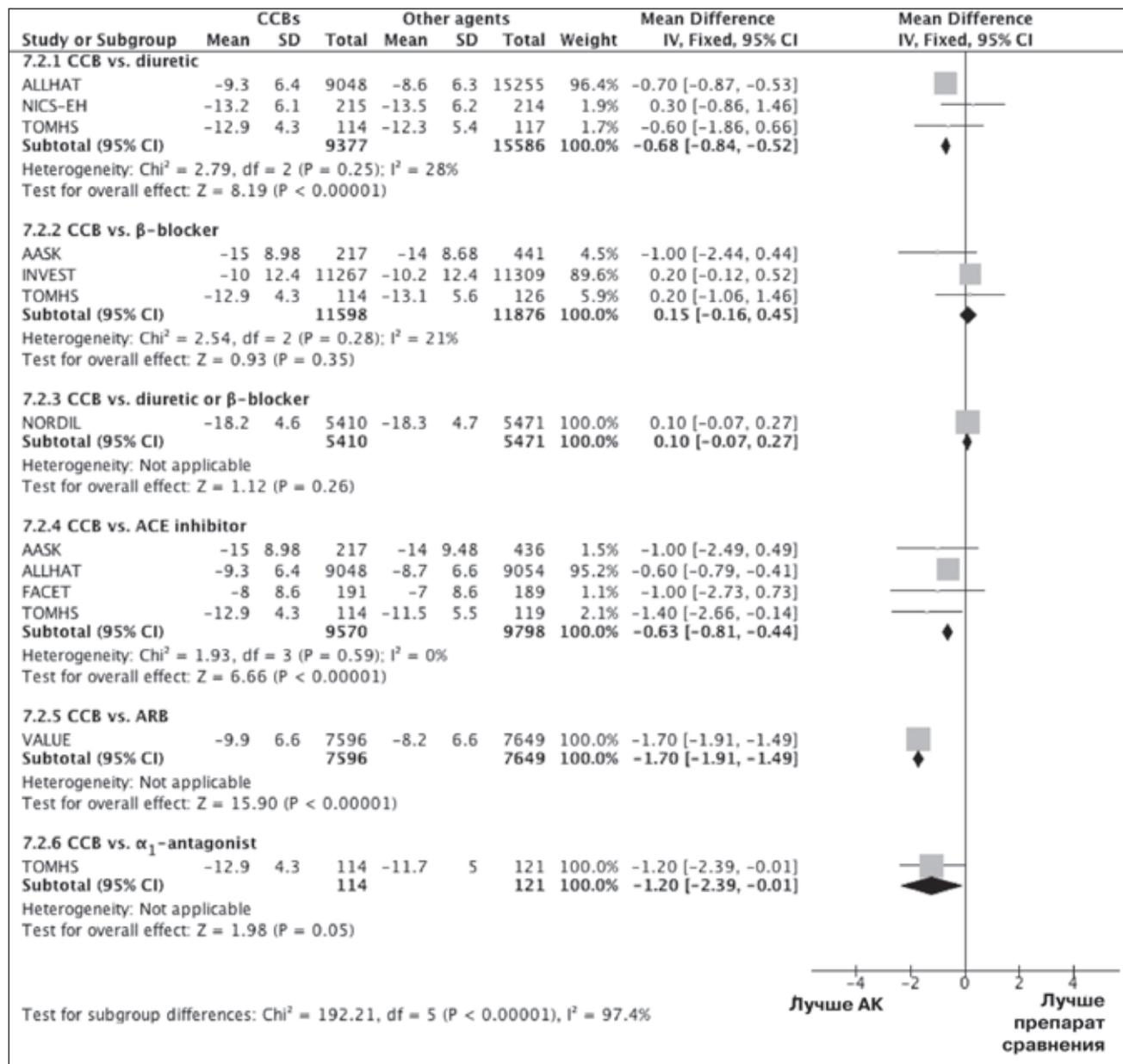


Рисунок 8. Сравнение антагонистов кальция с другими классами антигипертензивных препаратов по степени снижения ДАД (данные [20])

нельзя экстраполировать результаты исследований, полученные при использовании АК короткого действия на АК длительного действия. В феврале 1997 года состоялись специальные слушания в американской FDA, которая подтвердила безопасность длительной антигипертензивной терапии только для АК длительного действия, исключая верапамил.

В дальнейшем появляются результаты исследований ACTION и INSIGHT с применением нифедипина-GITS [50, 66]. В первом исследовании нифедипин-GITS 30 мг/сут сравнивался с ко-амилозидом (25 мг гидрохлортиазида плюс амилорид 2,5 мг) у пациентов старше 55 лет с АГ, в том числе с сахарным диабетом. Оказалось, что нифедипин-GITS был одинаково с диуретиком эффективен в снижении первичной конечной точки. Однако он достоверно превосходил

ко-амилозид в предупреждении возникновения вторичной конечной точки (смертность от всех причин, сосудистая смертность, смертность от несосудистых причин) и сахарного диабета. Во втором исследовании нифедипин-GITS 60 мг назначался в добавление к основной терапии (включавшей бета-блокаторы) пациентам с подтвержденной ИБС. Оказалось, что назначение ДАК не приводило к увеличению риска возникновения сердечно-сосудистых событий и увеличивало период до возникновения события, а у пациентов с исходной АГ достоверно (P = 0,007) снижало риск любого кардиоваскулярного события на 17%. Таким образом, уже в рандомизированных исследованиях была подтверждена безопасность назначения нифедипина длительного действия, в том числе у больных с ИБС.

Параллельно появляются исследования с использованием других ДАК длительного действия. Так, в наблюдении за 6614 больными АГ пожилого возраста STOP-2 (Swedish Trial Old Patients) 2205 принимали бета-адреноблокаторы (атенолол, метопролол), 2213 больных — ИАПФ (эналаприл, лизиноприл) и 2196 — ДАК (исрадипин, фелодипин). При неэффективном контроле АД во всех группах добавляли гидрохлортиазид [36]. Средние сроки наблюдения составили 54 месяца. Первичными конечными точками были: общая и сердечно-сосудистая смертность; частота осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, госпитализация). Оказалось, что при практически одинаковом контроле АД влияние на конечные точки также было одинаковым. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment), целью которого было определение целевого уровня ДАД, при котором наименьший риск осложнений, в качестве базового препарата использовался фелодипин [37]. Исследование продемонстрировало безопасность использования фелодипина у больных с АГ и эффективность снижения АД с помощью лечения на основе фелодипина в предупреждении частоты возникновения сердечно-сосудистых событий. В 2005 году были опубликованы данные крупного рандомизированного исследования FEVER (The Felodipine Event Reduction (FEVER) study), проведенного в Китае, в котором применялся фелодипин [47]. Результаты исследования показали, что добавление к гидрохлортиазиду небольшой дозы фелодипина по сравнению с плацебо в популяции больных АГ с невысоким риском сердечно-сосудистых осложнений, даже при небольшом различии в гипотензивном эффекте (4/2 мм рт.ст.), приводит к выраженному снижению риска инсульта, общей смертности, частоты развития большинства сердечно-сосудистых осложнений. Результаты исследования V-HeFT III (Vasodilator-Heart Failure Trial III) показали, что добавление АК фелодипина к терапии ингибитором АПФ и диуретиком у больных хронической сердечной недостаточностью улучшает переносимость физической нагрузки и качество жизни таких пациентов [21].

Безопасность и эффективность амлодипина были показаны во многих исследованиях (табл. 5) у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, АГ, сердечная недостаточность, периферический атеросклероз). Фактически данный препарат является единственным, который до настоящего времени не проиграл ни одного исследования — он или был таким же эффективным, или превосходил препарат сравнения. В 2002 году публикуются результаты исследования ALLHAT, в котором амлодипин был так же эффективен в предупреждении осложнений у пациентов высокого риска с АГ и без ИБС, как и хлорталидон или лизиноприл [48]. Однако по влиянию на частоту развития инсульта и функцию почек амлодипин превосходил два других препарата сравнения (лизиноприл достоверно). Лишь сердечная недостаточность чаще встречалась на фоне приема амлодипина, что, возможно, было связано с тем, что диагноз устанавливался на

основании появления периферических отеков, а, как известно, отеки являются частым побочным эффектом АК. По мнению экспертов, три основных вывода было сделано по результатам исследования ALLHAT: следует отдавать предпочтение низким дозам диуретиков фактически у всех больных с АГ; не существует каких-либо опасных эффектов при применении АК, о которых ранее так много говорили; возможно, что ингибиторы АПФ имеют меньшее протективное действие, чем предполагалось раньше [19, 41]. В исследовании VALUE амлодипин сравнивался с валсартаном у пациентов высокого риска с АГ, и он, при лучшем контроле АД, оказался более эффективным в предупреждении инсульта [40]. Исследование PRAISE подтвердило, что при необходимости (снижение повышенного АД или лечение стенокардии) больным с сердечной недостаточностью может быть дополнительно назначен амлодипин без каких-либо отрицательных последствий [60].

Эффективность лацидипина у больных АГ изучалась в исследованиях ELSA и SHELL [49, 83]. В первом наблюдении лацидипин так же, как и атенолол, эффективно снижал офисное АД и частоту сердечно-сосудистых событий, в меньшей степени снижал среднесуточное АД (снижение 24-ч САД/ДАД на атенололе составило $-10/-9$ мм рт.ст., на лацидипине — $-7/-5$ мм рт.ст.), но при этом достоверно в большей степени замедлял прогрессирование атеросклероза, которое определяли по изменению толщины комплекса интима-медиа в сонной артерии. В исследовании SHELL лацидипин был таким же эффективным в плане снижения АД и частоты осложнений, как и хлорталидон.

Лерканидипин — относительно новый ДАК, который в последние годы набирает обороты по частоте назначений. С данным препаратом проведено много экспериментальных и небольших клинических исследований. Так, нейропротекторные его свойства изучались японскими учеными [71]. В данном исследовании впервые продемонстрировано, что при экспериментальной 10-минутной билатеральной окклюзии каротидных артерий лерканидипин значительно предотвращает позднюю (через 1 неделю после ишемии) гибель нейронов гиппокампа. При этом, несмотря на практически равное снижение АД, не удавалось предотвратить гибель нейронов с помощью лизиноприла, валсартана и никардипина. Ученые предположили, что возможно в клинике лерканидипин сможет эффективно уменьшать деменцию, вызванную ишемическими микроинсультами у пациентов с АГ. Однако не существует рандомизированных клинических исследований, в которых бы изучалось влияние данного препарата на частоту возникновения кардиоваскулярных осложнений. Фактически прогностическая значимость лерканидипина определялась лишь в одном ретроспективном австралийском исследовании [59], которое базировалось на данных страховых компаний по обращаемости за пополнением рецептов (пациент с выписанным рецептом приходит в аптеку, и ему в бутылочку насыпают нужное количество препарата, с этим рецеп-

том пациент может приходиться несколько раз). Если пациент не появлялся с рецептом в течение длительного периода времени, то предполагалось, что он умер. Оказалось, что из четырех представителей данного класса (амлодипин, фелодипин, пролонгированный нифедипин, лерканидипин) минимальная общая смертность была в группе принимавших лерканидипин.

Относительно левовращающих изомеров амлодипина существуют противоречивые данные, которые достаточно полно изложены в статье профессора Е.Г. Несукай [8]. Наука о стереоизомерах базируется на существовании соединений с одинаковыми молекулярными формулами и последовательности соединения атомов в молекуле, но с различным расположением атомов в пространстве. Свойство молекул не совмещаться со своим зеркальным отражением называют хиральностью [3]. Каждый из двух стереоизомеров хиральной молекулы называется энантиомером, они подразделяются на R- и S-разновидности в зависимости от того, отклоняют ли плоскость поляризованного луча вправо (по часовой стрелке) или влево (против часовой стрелки). Смесь эквимолекулярного количества энантиомеров называют рацемической (рацематом) [3, 14]. Оптические изомеры фармацевтического препарата могут иметь разные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, которые во многом определяются стереоспецифичностью его действия. Современные методы позволяют получать в чистом виде конкретные изомеры и выбирать из них те, которые обладают наиболее выраженными эффектами и/или наименьшей токсичностью [1, 14]. Амлодипин является рацемическим соединением (1 : 1) его S- и R-изомеров, которые обладают различными фармакологическими свойствами. S(-)-амлодипин обладает большей фармакологической активностью, исключительно этот изомер способен блокировать медленные кальциевые каналы L-типа и оказывать сосудорасширяющее действие [57]. Длительность периода полувыведения амлодипина также связана с активностью S-изомера [17]. Надежда на использование только терапевтически активной формы лекарства в противоположность смеси его активных и неактивных форм базируется на том, что удаление неактивного в плане снижения АД компонента может уменьшать частоту побочных эффектов и необходимую для эффекта дозу препарата [2, 5, 7, 64, 73, 74]. Однако до настоящего времени в экономически высокоразвитых странах S(-)-амлодипин не нашел широкого клинического применения, вероятно, потому, что серьезная доказательная база (исследования с жесткими конечными точками) по данному препарату отсутствует. В некоторых исследованиях не было получено уменьшения периферических отеков у пациентов, принимавших S-амлодипин, и высказано предположение, что в настоящее время недостаточно адекватных данных по безопасности и эффективности этого препарата, и данные, полученные на других популяциях, нельзя экстраполировать на все, так как результаты могут значительно варьировать из-за генетических, расовых особенностей, стиля жизни,

привычек питания и др. [65]. R-амлодипин, действуя через кинин-зависимые механизмы, стимулирует синтез оксида азота клетками эндотелия, и этот эффект является дозозависимым [84]. Кроме того, в настоящее время установлено, что R-амлодипин, несмотря на отсутствие у него блокирующей кальциевые каналы активности, является мощным ингибитором миграции гладкомышечных клеток, которые принимают участие в атеросклеротическом процессе [4]. Установлено, что для достижения этого результата эффективная ежедневная доза должна составлять 2–20 мг R-изомера, что сопоставимо с таковой при лечении обычным амлодипином. Таким образом, R-энантиомер, наверное, нельзя рассматривать как изомерический балласт. Удалив данный компонент, мы можем лишиться амлодипин целого ряда полезных свойств, и обоснованность перенесения данных исследований, полученных на обычном амлодипине, на S-амлодипин требует дальнейшего изучения [5].

Сравнение эффективности АК в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений с другими антигипертензивными препаратами проводилось также в многочисленных метаанализах. По данным одного из последних метаанализов [20], который проводился независимыми экспертами и в который вошло 14 исследований с ДАК и 4 с недигидропиридиновыми АК, АК по сравнению с бета-блокаторами достоверно снижали риск всех сердечно-сосудистых событий на 16 %, инсульта — на 23 %, сердечно-сосудистой смерти — на 10 %. По сравнению с диуретиками достоверно выше у АК были частота всех сердечно-сосудистых событий (на 5 %) и сердечной недостаточности (на 37 %). АК достоверно в большей степени (на 15 %) снижали частоту инсультов по сравнению с иАПФ и частоту возникновения инфаркта миокарда (на 17 %) по сравнению с блокаторами рецепторов ангиотензина II, но уступали данным классам антигипертензивных препаратов по влиянию на возникновение сердечной недостаточности (RR 1.16 и 1.20 соответственно для ИАПФ и сартанов).

В другом метаанализе, включавшем 27 исследований (175 634 пациента), где назначали только ДАК, оказалось, что по сравнению с плацебо ДАК снижали достоверно общую смертность на 4 % [22]. Риск возникновения сердечной недостаточности при использовании ДАК возрастал на 17 % по сравнению с другим активным лечением и снижался на 28 % по сравнению с плацебо, в том числе в подгруппе больных ИБС. ДАК не повышали риск возникновения инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и основных сердечно-сосудистых событий, но снижали риск инсульта на 14 %, в том числе и при сравнении с ИАПФ на 13 %. Особый интерес в данном исследовании представляли результаты касательно изучения степени снижения частоты событий в зависимости от степени снижения АД (рис. 9).

Как видно из рис. 9, вероятность возникновения инсульта снижалась по мере снижения САД. Однако, когда САД не изменялось на фоне лечения ДАК (ну-

Таблица 5. Ключевые исследования, в которых изучалась эффективность амлодипина

Исследование	Препарат сравнения	Пациенты	Кол-во пациентов	Исходное АД	Общая смертность (ОР)	ИМ (ОР)	Инсульт (ОР)
Амлодипин против плацебо							
CAMELOT	Плацебо	ИБС	1318	129,2/77,6	1,14, НД	0,73, НД	0,50, НД
IDNT	Плацебо	АГ и диабетическая нефропатия	1136	143/79	0,90, НД	–	–
PRAISE	Плацебо	СН	1153		0,84, НД	0,71, НД	0,25, НД
PREVENT	Плацебо	ИБС	825	129,4/78,8	0,73, НД	–	0,69, Д
Амлодипин против препарата							
ALLHAT	Лизиноприл	АГ	18102	146/84	0,95, НД	–	0,81, Д
ALLHAT	Хлорталидон	АГ	24303	146/84	0,96, НД	–	0,93, НД
ASCOT	Атенолол	АГ	19257	164/94,6	0,89, Д	0,87, Д	0,77, Д
CAMELOT	Эналаприл	ИБС	1336	129,2/77,4	0,92, НД	1,32, НД	0,76, НД
FACET	Фозиноприл	АГ и СД	380	170/95	1,24, НД	1,51, НД	2,56, НД
IDNT	Ирбесартан	АГ и диабетическая нефропатия	1146	141/77	0,95, НД	–	–
VALUE	Валсартан	АГ	15245	154,6/87,5	0,96, НД	0,84, Д	0,87, НД

Примечания: ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial; ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; BP – blood pressure; CAMELOT – Comparison of Amlodipine vs enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis; FACeT – Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular events Randomized Trial; HR – hazard ratio; iDNT – irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial; PRAiSe – Prospective Randomized Amlodipine Survival evaluation; PreVeNT – Prospective Randomised evaluation of the Vascular effects of Norvase Trial; VALUe – Valsartan Antihypertensive Long-term Use evaluation; НД – не достоверно; Д – достоверно; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; СН – сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОР – относительный риск.

левая пунктирная линия), вероятность инсульта все равно снижалась (пересечение с нулевой пунктирной линией ниже нуля вероятности (стрелка). Это говорит о том, что, возможно, ДАК обладают нейропротективным эффектом, не зависящим от их антигипертензивного действия. Возможно, это обусловлено их антисклеротическим действием. Считается, что антиатеросклеротический эффект АК реализуется путем восстановления нарушенного сосудистого тонуса и состояния сосудистой стенки, что связано со способностью АК позитивно влиять на дисфункцию эндотелия, которая является началом развития атеросклероза и атеротромбоза, и уменьшать миграцию гладкомышечных клеток.

Таким образом, длительнодействующие ДАК эффективно снижают АД и уменьшают вероятность возникновения сердечно-сосудистых событий, особенно инсультов. Они не увеличивают частоту коронарных событий и могут безопасно использоваться у пациентов с ИБС для улучшения контроля АД.

Побочные реакции. Все АК, как и любой другой медицинский препарат, имеют определенные побочные эффекты, которые могут быть связаны: 1) с вазодила-

тацией; 2) отрицательным инотропным действием (недигидропиридиновые АК); 3) вызванные нарушением проводимости сердца (недигидропиридиновые АК); 4) симптоматикой со стороны желудочно-кишечного тракта; 5) метаболическими изменениями; 6) лекарственным взаимодействием. Общая частота проявления побочных эффектов у ДАК может достигать 20–30 %. Частота встречаемости этих побочных эффектов может варьировать между различными ДАК. Особенно большая разница отмечается между короткодействующими и длительнодействующими ДАК в пользу последних. Чем длительнее период действия, тем меньше частота и выраженность негативных реакций.

Типичными побочными реакциями на прием ДАК являются связанные с вазодилатацией: головная боль, головокружение, сердцебиение, покраснение кожи, гипотензия, периферические отеки. Как правило, они, за исключением периферических отеков, более выражены в первые недели приема АК. К концу первого месяца терапии их выраженность может значительно уменьшаться или же они исчезают вообще. Периферические отеки (в 10 % случа-

ев являются причиной отмены) могут возникать на любом этапе лечения АК, чаще, если пациент преклонного возраста, находился долго в вертикальном положении, были какие-либо травмы нижних конечностей или имеется патология вен. Следует отметить, что появление периферических отеков обусловлено преимущественной дилатацией артериол при отсутствии существенного влияния на венозное русло и не связано с системной задержкой жидкости в организме. Поэтому применение диуретиков не оказывает значимого влияния на отеки этого происхождения. Кроме того, для таких ДАК, как лерканидипин, азелнидипин, S-амлодипин, манидипин, характерна меньшая частота возникновения отеков, так как они обладают способностью вызывать и артериолярную, и венозную вазодилатацию. Показано, что комбинация дигидропиридиновых АК с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II, вызывающими одновременно дилатацию артериол и венул, способствует уменьшению риска периферических отеков более чем в 2 раза. Поэтому в связи с тем, что большинству пациентов необходима комбинированная терапия, преимущества в частоте возникновения побочных реакций некоторых вышеуказанных ДАК нивелируются.

ДАК не влияют на сердечную проводимость, но нередко вызывают синусовую тахикардию, риск которой уменьшается при использовании пролонгированных форм. При хорошем гипотензивном ответе для контроля тахикардии к терапии возможно добавить небольшие дозы бета-адреноблокаторов.

АК могут вызывать побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако запоры, тошнота особенно характерны для верапамила и в меньшей степени для дилтиазема и ДАК.

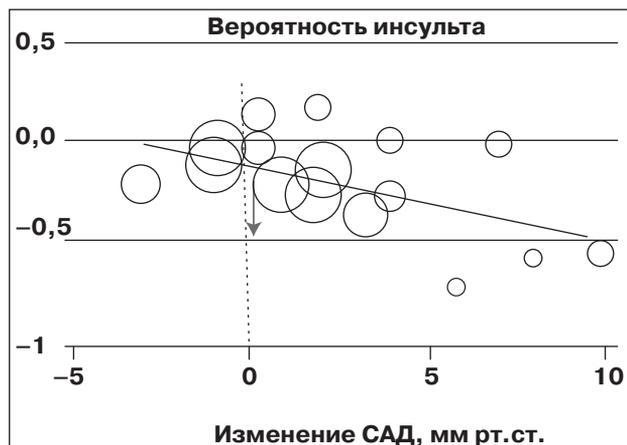


Рисунок 9. Зависимость частоты возникновения инсульта от снижения систолического артериального давления на фоне применения дигидропиридиновых антагонистов кальция. Кружки представляют исследования. Размер кругов соответствует количеству событий в данном исследовании. Объяснение в тексте. Адаптировано из [22]

В 90-х годах появлялись также сообщения о повышении риска возникновения рака на фоне лечения ДАК [58, 61, 62]. Подробно механизмы возможного отрицательного влияния АК на частоту возникновения опухолей представлены в обзорной статье Р. Mason [52]. Как показывают результаты различных исследований, существуют противоречивые экспериментальные и клинические данные относительно этого отрицательного действия АК (табл. 6, 7).

Возникновение опухолей связывают со сбоем программы апоптоза. Если активировать программу, клетка быстрее погибает, если же подавлять действие этой программы, то клетка получает возможность

Таблица 6. Влияние антагонистов кальция на клеточный апоптоз

Исследование	Влияние на клеточный апоптоз
Гладкомышечные клетки сосудистой стенки [46]	↑
Тимоциты крыс ¹	↑
Мозжечковые гранулярные клетки [44]	↑
2-метоксиэтанол-индуцируемый апоптоз тимуса ¹	↑
IgM-стимулированная апоптотическая деструкция бета-клеток поджелудочной железы ²	↓
Инволюция простаты ³	↓
Оксидированный LDL-индуцированный апоптоз эндотелиальных клеток [27]	↓
Цинк- и возраст-индуцированная апоптотическая деструкция мозжечковых гранулярных нейронов ⁴	↓

Примечания: ¹ — Balakumaran A., Campbell G.A., Moslen M.T. Calcium channel blockers induce thymic apoptosis in vivo in rats // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1996; 139: 122-7; ² — Juntti-Berggren L., Larsson O., Rorsman P. et al. Increased activity of L-type Ca²⁺ channels exposed to serum from patients with type I diabetes // *Science.* 1993; 261: 86-90; ³ — Kyprianou N., English H.F., Isaacs J.T. Activation of a Ca²⁺-Mg²⁺-dependent endonuclease as an early event in castration-induced prostatic cell death // *Prostate.* 1988; 13: 103-17; ⁴ — Mason R.P., Walter M.F., Trumbore M.W., Olmstead E.G. Jr, Mason P.E. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1999; 31: 275-81.

Таблица 7. Влияние антагонистов кальция на частоту возникновения рака у людей

Исследование	Дизайн исследования	К-во случаев	RR, доверительный интервал
Rosenberg et al., 1998	Когортное	481	1,1 (0,9–1,3)
Michels et al., 1998	Когортное	122	1,02 (0,83–1,26)
Jick et al., 1997	Когортное	178	1,17 (0,98–1,63)
Pahor et al., 1996	Когортное	47	1,72 (1,27–2,34)
Hole et al., 1998	Когортное	134	1,02 (0,82–1,27)
Braun et al., 1998	Когортное	129	1,07 (0,83–1,37)
Messerli and Grossman, 1998	Анализ клинических исследований	97	0,78 (нет данных)
Jonas et al., 1998	Когортное	22	1,06 (0,52–2,18)
Trenkwalder et al., 1998	Когортное	15	1,12 (0,7–1,8)
Dong et al., 1997	Анализ клинических исследований	10	0,73 (0,39–1,39)
Olsen et al., 1997	Когортное	411	1,00 (0,9–1,1)

размножаться долго и вероятность опухолей возрастает. Благоприятным является подавление активации программы у нормальных клеток и активация у опухолевых (измененных) клеток. Как видно из табл. 6, с одной стороны, действительно, АК могут стимулировать апоптоз, с другой стороны, они могут подавлять апоптоз у различных клеток. Все это потому, что существуют кальций-зависимые и кальций-независимые механизмы апоптоза, и АК способны как подавлять, так и активировать эти механизмы, причем как в нормальных клетках, так и в опухолевых. И этот процесс непредсказуем. Поэтому в одних экспериментальных исследованиях АК подавляли апоптоз нормальных клеток [27, 53], в других — активировали апоптоз опухолевых клеток, а в третьих — влияли и на те и на другие клетки [30, 44–46].

Единственное клиническое исследование, в котором АК показали достоверное увеличение риска опухолей, было исследование Pahor. Так, Pahor и соавт. сообщили о повышенном риске возникновения рака у пожилых пациентов, которые принимали АК: 47 случаев среди 481 пациента с относительным риском 1,72 по сравнению с контролем [61, 62]. При этом Jick и соавт. обнаружили недостоверное увеличение риска рака на фоне АК только на 27 % [39]. Они сделали вывод, что, вероятно, АК не причастны к заболеваемости раком. В других клинических исследованиях, в основном когортных, нерандомизированных (табл. 7), АК не влияли достоверно на частоту возникновения рака, а в ряде случаев наблюдалось даже снижение на 22 и 27 %, но тоже недостоверно. При анализе влияния АК на определенные виды рака также не было обнаружено никакого достоверного отрицательного влияния [52].

Следует отметить, что сообщения о повышенном риске заболеваемости раком на фоне тех или иных антигипертензивных препаратов встречаются с определенной периодичностью. При этом нужно помнить, что чаще эти данные основаны на результатах метаанализов или когортных (реестровых) исследований, которые не являются прямым доказа-

тельством. Кроме того, как правило, если пациент включается в исследование, то он подвергается тщательному обследованию и постоянному наблюдению, что может способствовать увеличению частоты выявления опухолевых заболеваний, но это также позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях и эффективно его лечить, что подтверждается отсутствием увеличения смертности от некардиоваскулярных причин на фоне антигипертензивных препаратов. Касательно ДАК, в частности амлодипина, есть данные рандомизированных исследований. Так, в исследовании ALLHAT не было обнаружено увеличения частоты рака на фоне приема амлодипина по сравнению с эналаприлом и хлорталидоном [78], как не было обнаружено подобного влияния амлодипина в рандомизированном исследовании ASCOT [24]. Поэтому, вероятнее всего, дискуссии о повышении вероятности возникновения рака на фоне АК должны быть закрытыми, по крайней мере пока не появятся убедительные данные рандомизированных исследований.

Список литературы

1. Алексеев В.В. Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов // Соросовский образовательный журнал «Химия». — 1998. — № 1. — С. 49-55.
2. Арсеньева К.Е. Применение амлодипина в кардиологической практике // РМЖ. — 2009. — № 17(8). — С. 610-613.
3. Воронков Л.Г. Клиническое использование хиральных молекул как новое направление в кардиоваскулярной медицине // Здоров'я України. — 2007. — № 21/1 (додатковий). — С. 31-32.
4. Галанова А.С., Осия А.О., Шилов А.М. Патологические аспекты блокаторов кальциевых каналов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ. — 2007. — № 20. — С. 1494-1497.
5. Дядык А.И., Багрий А.Э., Шукина Е.В. и др. Применение S-амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Здоров'я України. — 2008. — № 23–24. — С. 54-55.

6. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. — М., 1997. — 32 с.
7. Максимова М.А., Лукина Ю.В., Толыгина С.Н. и др. Сравнительное изучение эффективности и безопасности нового препарата амлодипина — S-амлодипина у больных артериальной гипертензией I–II степени // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2008. — № 2. — С. 34–37.
8. Несукай Е.Г. «Левовращающий переворот» в кардиологии? // Артериальная гипертензия. — 2011. — № 1. — С. 14–18.
9. Acanfora D., Trojano L., Gheorghide M. et al. A randomized, double-blind comparison of 10 and 20 mg lercanidipine in patients with stable effort angina: effects on myocardial ischemia and heart rate variability // *Am. J. Ther.* — 2002. — Vol. 9(5). — P. 444–453.
10. Alderman M., Cohen H., Roqué R. et al. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 594–598.
11. Almas A., Rehman Iqbal S., Ehtamam A., Khan A. Spectrum of antihypertensive therapy in South Asians at a tertiary care hospital in Pakistan // *BMC Research Notes.* — 2011. — 4. — 318. doi:10.1186/1756-0500-4-318
12. Bang L., Chapman T., Goa K. Lercanidipine — a review of its efficacy in management of hypertension // *Drugs.* — 2003. — Vol. 22. — P. 2449–2472.
13. Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al. Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad // *Blood Press.* — 2002. — Vol. 11(2). — P. 95–100.
14. Birkett D.J. Racemates or enantiomers: regulatory approaches // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1989. — Vol. 16(6). — P. 479–483.
15. Bjorklund K., Lind L., Zethelius B., Berglund L., Lithell H. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22. — P. 1691–1697.
16. Borghi C., Prandin M.G., Dormi A., Ambrosioni E. Study Group of the Regional Unit of the Italian Society of Hypertension. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial // *Blood Press Suppl.* — 2003. — Suppl. 1. — P. 14–21.
17. Burges R.A., Gardiner D.G., Gwilt M. et al. Calcium channel blocking properties of amlodipine in vascular smooth muscle and cardiac muscle in vitro: evidence for voltage modulation of vascular dihydropyridine receptors // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 9. — P. 110–9.
18. Caiero M., Giasi M. Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 29, Suppl 2. — P. 45–49 S.
19. Chalmers J. All hats off to ALLHAT: a massive study with clear messages // *J. Hypertension.* — 2003. — Vol. 21. — P. 225–228.
20. Chen N., Zhou M., Yang M., Guo J. et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension (Review) // *Reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library.* — 2010. — Issue 8. <http://www.thecochranelibrary.com>
21. Cohn J.N., Ziesche S., Smith R. et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. V-Heft III // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96. — P. 856–863.
22. Costanzo P., Perrone-Filardi P., Petretta M. et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175 634 patients // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 1136–1151.
23. Cuffe R.L., Rothwell P.M. Medium-term variability in systolic blood pressure is an independent predictor of stroke // *Cerebrovasc. Dis.* — 2005. — Vol. 19, suppl. 2. — P. 51.
24. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 895–906.
25. Deroubaix X., Lins R.L., Lens S. et al. Single dose pharmacokinetics of manidipine in hepatic impaired patients and healthy controls // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 36. — P. 386–391.
26. Epstein M. Calcium Antagonists in Clinical Medicine. — HANLEY&BELFUS: Philadelphia, 2002. — 852 p.
27. Escargueil-Blanc I., Meilhac O., Pieraggi M.T. et al. Oxidized LDLs induce massive apoptosis of cultured human endothelial cells through a calcium-dependent pathway. Prevention by aurointricarboxylic acid // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — Vol. 17. — P. 331–339.
28. Fleckenstein A. History of calcium antagonists // *Circ. Res.* — 1983. — Vol. 52, Pt 2. — P. 13–16.
29. Furberg C., Psaty B., Meyer J. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92. — P. 1326–1331.
30. Galli C., Meucci O., Scorziello A. et al. Apoptosis in cerebellar granule cells is blocked by high KCl, forskolin and IGF-I through distinct mechanisms of action: the involvement of intracellular calcium and RNA synthesis // *J. Neurosci.* — 1995. — Vol. 15. — P. 1172–1179.
31. Gillman M.W., Ross-Degnan D., McLaughlin T.J. et al. Effects of long-acting versus short-acting calcium channel blockers among older survivors of acute myocardial infarction // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1999. — Vol. 47. — P. 512–517.
32. Girerd X. et al. / Analysis of the use of antihypertensive drugs in five European countries in 2010 / *ESH London 29th April.*
33. Gong L., Zhang W., Zhu Y. et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE) // *J. Hypertens.* — 1996. — Vol. 14(10). — P. 1237–45.
34. Gu Q., Burt V., Dillon C., Yoon S. Trends in Antihypertensive Medication Use and Blood Pressure Control Among United States Adults With Hypertension The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010 // *Circulation.* — 2012. — Vol. 126. — P. 2105–2114.
35. Halici Z., Borekci B., Ozdemir Y., Cadirci E., Suleyman H. Protective effects of amlodipine and lacidipine on ovariectomy-

- induced bone loss in rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 579(1–3). — P. 241–245.
36. Hansson L., Lindholm L.H., Ekbom 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. — Vol. 354. — P. 1751–1756.
37. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. 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) randomised trial // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 1755–1762.
38. Isles C., Walker L., Beevers G. et al. Mortality in patients of the Glasgow blood pressure clinic // *J. Hypertens.* — 1986. — Vol. 4. — P. 141–156.
39. Jick H., Jick S., Derby L.E., Vasilakis C. et al. Calcium channel blockers and risk of cancer // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 525–528.
40. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 2022–2031.
41. Kaplan N. The meaning of ALLHAT // *Journal of Hypertension.* — 2003. — 21(2). — 233–234.
42. Kario. Early morning risk management in hypertension. — Science press: London, 2004. — 68 p.
43. Kikuya M., Hozava A., Ohokubo T. et al. Prognostic Significance of Blood Pressure and Heart Rate Variabilities // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 36. — P. 901–906.
44. Koike T., Martin D.P., Johnson E.M. Jr. Role of Ca_v2.1 channels in the ability of membrane depolarization to prevent neuronal death induced by trophic-factor deprivation: evidence that levels of internal Ca_v2.1 determine nerve growth factor dependence of sympathetic ganglion cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1989. — Vol. 86. — P. 6421–6425.
45. Kondo S., Yin D., Morimura T., Takeuchi J. Combination therapy with cisplatin and nifedipine inducing apoptosis in multidrug-resistant human glioblastoma cells // *J. Neurosurg.* — 1995. — Vol. 82. — P. 469–474.
46. Leszczynski D., Zhao Y., Luokkamaki M., Foegh M.L. Apoptosis of vascular smooth muscle cells: protein kinase C and oncoprotein Bcl-2 are involved in regulation of apoptosis in non-transformed rat vascular smooth muscle cells // *Am. J. Pathol.* — 1994. — Vol. 145. — P. 1265–70.
47. Liu L., Zhang Y., Liu G. et al. The Felodipine EVent Reduction (FEVER) study: A randomized long-term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients — design and principal results // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23, Suppl. 2. — P. 118S. Abstract P1.347.
48. 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. — Vol. 288. — P. 2981–2997.
49. Malacco E., Mancia G., Rappelli A. et al. Shell Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results // *Blood press.* — 2003. — Vol. 12. — P. 160–167.
50. Mancia G., Brown M., Castaigne A. et al. INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT) // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41. — P. 431–436.
51. Mancia G., Bombelli, R. Facchetti et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 49. — P. 1265–1270.
52. Mason P. Calcium Channel Blockers, Apoptosis and Cancer: Is There a Biologic Relationship? // *Journal of the American College of Cardiology.* — 1999. — Vol. 34. — P. 1857–1866.
53. Mason R.P. Cytoprotective properties of a long-acting calcium channel blocker: new mechanism of action (abstr) // *Am. J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 11. — P. 245A.
54. Morgan T., Lauri J., Bertram D. et al. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17. — P. 118–123.
55. Muntner P., Shimbo D., Tonelli M. et al. The relationship between visit to visit variability in systolic blood pressure and all cause mortality in the general population: finding from NHANES III 1988 to 1994 // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 57. — P. 160–166.
56. Nayler W.G. Amlodipine. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1993. Borchard U. Calcium antagonists in comparison: view of the pharmacologist // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 24. — Suppl 2. — P. 85–91.
57. Ohmori M., Arakawa M., Harada K. et al. Stereoselective pharmacokinetics of amlodipine in elderly hypertensive patients // *Am. J. Ther.* — 2003. — Vol. 10(1). — P. 29–31.
58. Olsen J.H., Sorensen H.T., Friis S., McLaughlin J.K., Steffensen F.H., Nielsen G.L. Cancer risk in users of calcium channel blockers // *Hypertension.* — 1997. — Vol. 29. — P. 1091–1094.
59. Ortiz M., Calcino G. Inferred mortality differences between dihydropyridine antihypertensives // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 53. — P. 1116.
60. Packer M., O'Connor M., Ghali J.K. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1107–1114.
61. Pahor M., Guralnik J.M., Ferrucci L., Corti M.-C., Salive M.E., Cerhan J.R. et al. Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P. 493–497.
62. Pahor M., Guralnik J.M., Salive M.E., Corti M.-C., Carbonin P., Havlik R.J. Do calcium channel blockers increase the risk of cancer? // *Am. J. Hypertens.* — 1996. — Vol. 9. — P. 695–699.
63. Pahor M., Guralnik J., Corti M. et al. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons // *J. Am. Ger. Soc.* — 1995. — Vol. 43. — P. 1–7.
64. Patil P.A., Kotheekar M.A. Development of safer molecules through chirality // *Indian. J. Med. Sci.* — 2006. — Vol. 60. — P. 427–437.
65. Paudel R., Palaian S., Kishore P.V. et al. Peripheral oedema due to S-amlodipine — a report of three cases // *J. Clin. Diagn. Res.* — 2007. — Vol. 6. — P. 533–516.
66. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 364. — P. 849–857.

67. Psat B., Heckbert S., Koepsell T. et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive treatment // *JAMA*. — 1995. — Vol. 274. — P. 620-625.
68. Rothwell P. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension // *The Lancet*. — 2010. — Vol. 375. — P. 938-948.
69. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375. — P. 895-905.
70. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke // *Lancet Neurol*. — 2010. — Vol. 9. — P. 469-480.
71. Sakurai-Yamashita Y., Harada N. and Niwa M. Lercanidipine Rescues Hippocampus Pyramidal Neurons from Mild Ischemia-Induced Delayed Neuronal Death in SHRSP // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2011 Jan 23. — P. 1-7. doi:10.1007/s10571-011-9649-6
72. Sander D., Kukla C., Klingelhofer J. et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — P. 1536-1541.
73. SESA study group — Safety and efficacy of S(-) Amlodipine // *JAMA India*. — 2003. — Vol. 2(8). — P. 87-92.
74. SESA II study group, India. Safety and efficacy of S(-) amlodipine in the treatment of hypertension // *Indian. Med. Gae.* — 2005. — Vol. 529. — P. 33.
75. SMD data base, унак. Квітень 2012.
76. Smilde J. Comparison of amlodipine and felodipine extend release in treatment of hypertension at steady state and after two missed doses // *Curr. Ther. Res.* — 1997. — Vol. 58. — P. 141-153.
77. Staessen J., Fagard R., Thijs L. et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators: randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic Hypertension // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — P. 757-764.
78. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group 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. — Vol. 288(23). — P. 2981-2997-3399.
79. Toyo-Oka T., Nayler W. Third generation calcium entry blockers // *Blood Press*. — 1996. — Vol. 5(4). — P. 206-208.
80. Wang J.G., Staessen J.A., Gong L., Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160(2). — P. 211-20.
81. Webb A.J., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375. — P. 906-15.
82. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. — New Jersey: Humana Press, 2001. — 308 p.
83. Zanchetti A., Bond M., Hennig M. et al. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 2422-2427.
84. Zhang X.P., Loke K.E., Mital S. et al. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R+ enantiomer of amlodipine // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 39(2). — P. 208-214.

Получено 28.09.13

Продолжение в следующем номере □

Радченко А.Д.
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад.
М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ДИГІДРОПІРИДИНОВИХ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ В ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЧАСТИНА 1

Резюме. Ця стаття є першою частиною огляду літератури з використання антагоністів кальцію в лікуванні артеріальної гіпертензії. Розглядаються питання щодо історії виникнення, класифікації, механізму дії, ефективності зниження артеріального тиску та побічних реакцій. Зроблено висновок, що дигідропіридинові антагоністи кальцію не відрізняються від інших класів антигіпертензивних препаратів щодо ефективності та безпеки, а в деяких випадках мають переваги.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ускладнення, антагоністи кальцію, безпека застосування.

Radchenko A.D.
State Institution «National Scientific Center «Institute of
Cardiology named after N.D. Strazhesko» of National
Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv,
Ukraine

SOME ASPECTS OF DIHYDROPYRIDINE CALCIUM ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION PART 1

Summary. This article is the first part of the review of the literature on the use of calcium antagonists in the treatment of hypertension. The questions about the history, classification, mechanisms of action, efficacy of lowering blood pressure and adverse reactions were considered. It is concluded that the dihydropyridine calcium antagonists do not differ from other classes of antihypertensive preparations by efficacy and safety, and in some situations they have advantages.

Key words: hypertension, complications, calcium antagonists, safety.