

СИМПОЗИУМ № 159
«НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ
АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ. ЧАСТЬ 2»

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 2

Резюме. Данная статья представляет собой вторую часть обзора литературы по использованию антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии. Рассмотрены вопросы эффективности дигидропиридиновых антагонистов кальция у различных категорий пациентов и возможности комбинации их с другими классами антигипертензивных и неантигипертензивных препаратов.

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

**Эффективность у определенных
категорий пациентов**

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (2007), в лечении артериальной гипертензии (АГ) имеет значение снижение артериального давления (АД) *per se* и все пять классов антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция (АК), бета-блокаторы, диуретики, блокаторы рецепторов ангиотензина II) являются препаратами первой линии, а это означает, что с любого можно начинать лечение [6]. Это было подтверждено и в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии 2013 года [7]. Однако в определенных ситуациях предпочитают определенные классы антигипертензивных препаратов. Основными механизмами действия, из-за которых рекомендованы АК в определенных ситуациях, являются:

- обеспечение жесткого контроля АД;
- коронарная вазодилатация и, соответственно, снижение частоты ангиальных приступов;
- увеличение толерантности к физическим нагрузкам;
- регресс гипертрофии левого желудочка;

- уменьшение эктопической активности миокарда (для недигидропиридиновых АК);
- снижение сопротивления сосудов почек;
- увеличение экскреции натрия;
- увеличение гломерулярной фильтрации и почечного плазмотока;
- уменьшение протеинурии, замедление нарушения функции почек;
- уменьшение жесткости артерий и улучшение эндотелиальной функции;
- прямые нейропротекторные свойства.

Показаниями к назначению АК могут быть: гипертрофия левого желудочка, асимптомный атеросклероз, перенесенный инсульт, стенокардия, в том числе покоя, заболевания периферических артерий, пожилой возраст, метаболический синдром, беременность, черная раса. Кроме того, недигидропиридиновые АК для контроля ритма могут назначаться при фибрилляции предсердий и других суправентрикулярных аритмиях. Во всех других случаях АК могут использоваться в составе комбинированной терапии для обеспечения лучшего контроля АД. У пациентов с хроническими об-

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

структивными заболеваниями легких, бронхиальной астмой, особенно с признаками легочной гипертензии, АК также являются предпочтительными препаратами.

Влияние на прогрессирование атеросклероза. Клинические доказательства замедления атеросклероза на фоне приема существуют лишь для нескольких АК: амлодипина, нифедипина, лацидипина, исрадипина, верапамила. Так, в исследовании REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study) оценивалось влияние дополнительного назначения АК к терапии статином у пациентов с доказанной ишемической болезнью сердца (ИБС). Результаты исследования, в котором приняло участие более 800 пациентов, подтвердили синергичность влияния сочетанной терапии на процесс атеросклероза (выявлено уменьшение формирующихся атеросклеротических бляшек). Однако статистически значимого влияния АК на клинические исходы ИБС обнаружено не было [59]. В исследовании PREVENT было показано замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий без влияния на коронарные у больных ИБС при применении амлодипина в сравнении с плацебо [88]. При этом достоверно снижался риск госпитализаций, связанных с нестабильной стенокардией, и реваскуляризации. Примечательно, что одним из авторов данного исследования был С. Furberg, который до этого сильно критиковал применение дигидропиридиновых АК (ДАК) при ИБС. В наблюдении SAMELOT сравнивали частоту кардиоваскулярных событий у пациентов с ангиографически документированной ИБС и нормальным уровнем АД, которых рандомизировали получать или амлодипин, или эналаприл, или плацебо [82]. После 24 месяцев отмечалось достоверное снижение частоты кардиоваскулярных событий в группе амлодипина по сравнению с плацебо, а частота инсульта снизилась на 50,4 % ($P = \text{НД}$) по сравнению с больными, принимавшими иАПФ. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование показало прогрессирование атеросклероза в группе плацебо, тенденцию к регрессу поражения в группе эналаприла ($P = 0,08$) и отсутствие прогрессирования атеросклероза в группе амлодипина.

Еще в 90-х годах прошлого столетия установлено, что нифедипин обладает благоприятным метаболическим эффектом, в т.ч. позитивно воздействует на липидный обмен и способен замедлять прогрессирование атеросклероза. Так, короткодействующий нифедипин (назначали 4 раза в сутки на протяжении 3 лет) по сравнению с плацебо уменьшал количество новых коронарных повреждений (верифицируемых на ангиограммах) на 28 % у пациентов с незначительными атеросклеротическими проявлениями в коронарных сосудах [70]. В исследовании ENCORE (The Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On the Recovery of Endothelium function) нифедипин GITS в дозе 60 мг значительно (на 88 %) улучшал эндотелиальную функцию коронарных сосудов через 6 мес. лечения [40]. При этом не отмечалось существенного влияния на АД, что позволило говорить об антиатеросклеротическом действии нифедипина независимо от

антигипертензивного эффекта. Два подисследования многоцентрового исследования INSIGHT подтвердили эти данные [23, 89, 101, 105]. Так, в одном из них изучали влияние антигипертензивной терапии (АГТ) на прогрессирование увеличения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий. Ежегодное увеличение ТИМ к концу наблюдения уменьшилось в группе нифедипина на 0,7 мкм и увеличилось в группе коамлозида на 7,7 мкм, что при одинаковом влиянии на АД можно расценивать как антиатеросклеротическое действие нифедипина GITS. В другом подисследовании изучали воздействие терапии на кальцификацию коронарных сосудов, которую определяли с помощью компьютерной томографии. Оказалось, что прием нифедипина GITS приводил к достоверному по сравнению с приемом коамлозида замедлению процесса кальцификации коронарных артерий. В одном из последних исследований S. Nomura и соавт. показали, что нифедипин CR в суточной дозе 20 мг улучшал функцию эндотелия у пациентов с АГ и сахарным диабетом [83]. Однако в исследовании ENCORE II у 193 пациентов нифедипин по сравнению с плацебо не влиял на увеличение объема атеросклеротической бляшки, который определялся с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования [71]. То есть, с одной стороны, эндотелиальная функция улучшалась на фоне нифедипина, с другой — атеросклеротический процесс не останавливался. В исследовании INTACT (International nifedipine trial on anti-atherosclerotic therapy) изучалось прогрессирование коронарного атеросклероза у мужчин на фоне приема нифедипина 80 мг/сут по сравнению с плацебо [67]. Сроки наблюдения составили 3 года. Прогрессирование атеросклероза оценивалось по данным исходных и повторных ангиограмм. Оказалось, что нифедипин не влиял на прогрессирование ранее существовавшего коронарного стеноза, но достоверно подавлял появление новых повреждений.

Эффективность лацидипина в замедлении прогрессирования атеросклероза сонных артерий у больных с АГ в сравнении с атенололом была показана в исследовании ELSA [114]. В наблюдение было включено 2334 пациента с АГ. ТИМ оценивалась до и через 4 года лечения. Оказалось, что при приеме лацидипина величина ТИМ была достоверно меньше, а прирост составил 0,0087 мм/год по сравнению с 0,0145 мм/год для атенолола ($P = 0,0073$). При этом степень снижения АД была даже несколько больше при приеме атенолола — 10/9 против 7/5 мм рт.ст. Однако позитивное влияние лацидипина на прогрессирование атеросклероза не сопровождалось улучшением прогноза.

В международный проект MIDAS (Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study) были включены 883 пациента с АГ, рандомизированные в группы исрадипина или хлортиазида. Уже через 6 мес. в группе диуретика, несмотря на значительно большее снижение САД, выявлено четырехкратное утолщение стенки общей сонной артерии по сравнению с группой АК [22].

Несмотря на очень обнадеживающие, но немногочисленные данные экспериментальных наблюдений с применением лерканидипина, в настоящее время нет больших клинических исследований, в которых бы демонстрировалась его антиатеросклеротическая эффективность. Чаще говорят о классовом эффекте АК и подразумевают, что лерканидипин должен обладать такими же свойствами. Известно, что лерканидипин обладает способностью блокировать миграцию гладкомышечных клеток, имеет антиоксидантные свойства, уменьшает ишемически-перфузионное поражение миокарда [1]. Кроме того, известно, что у гипертензивных пациентов с ИБС, нарушением липидного обмена, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью лерканидипин эффективно и безопасно снижал АД [15–17, 74].

Пожилые пациенты. Особенности АГ у пожилых пациентов являются: высокая распространенность АГ, особенно изолированной систолической (67 % в возрасте старше 60 лет и 75 % в возрасте старше 75 лет) [57]; как правило, большая длительность существования повышенного АД; скудность объективных симптомов; выраженная функциональная недостаточность органов-мишеней: мозга, сердца, почек; высокий процент осложнений: инсульт, инфаркт, сердечная недостаточность; гиподинамический тип гемодинамики с увеличенным периферическим сопротивлением; частое наличие гипертензии «белого халата» или возможность псевдогипертензии; высокая частота ортостатических реакций; малая частота выявляемости симптоматических АГ. Наличие у пожилых пациентов с АГ сопутствующих несердечно-сосудистых заболеваний ограничивает возможность использования определенных антигипертензивных препаратов из-за их побочных явлений.

Возрастные изменения в сосудах и их связь с развитием сердечно-сосудистой патологии представлены в табл. 1. Именно эти изменения в сосудах лежат в основе возникновения изолированной систолической АГ,

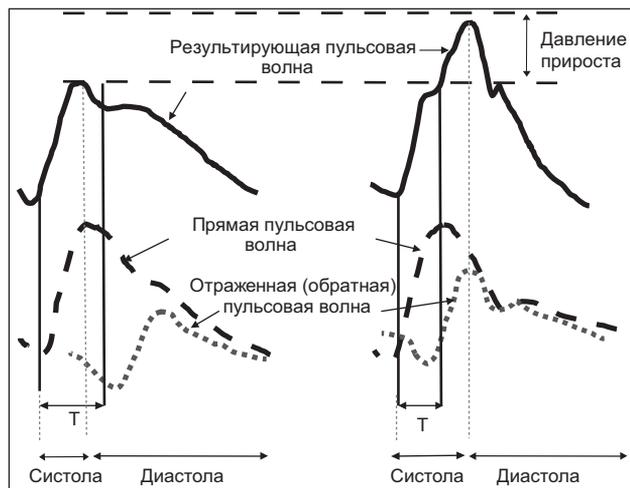


Рисунок 1. Схематическое изображение распространения пульсовой волны от сердца на периферию и обратно: Т – время от начала распространения пульсовой волны до ее возврата

которая создает определенную настороженность при снижении АД у таких пациентов, так как коронарный кровоток зависит от диастолического АД (ДАД), а препаратов, которые бы избирательно снижали систолическое АД (САД) и не влияли бы на ДАД, не существует. Снижение ДАД, особенно на фоне уже пораженных атеросклерозом коронарных артерий, может привести к возникновению ишемии миокарда, особенно в условиях повышенной потребности миокарда в кислороде из-за повышенной постнагрузки на сердце.

Механизм дополнительного повышения постнагрузки представлен на рис. 1. Когда сердце выбрасывает кровь в аорту, она растягивается, появляется прямая пульсовая волна, которая распространяется по направлению от сердца (на рис. 1 она представляет график изменения АД в виде черной пунктирной линии). В определенном месте (место изгиба артерий, сужения, спазма артериолы) эта пульсовая волна отражается и начинает идти в обратном направлении.

Таблица 1. Связь между старением сосудов и развитием сердечно-сосудистых заболеваний

Возрастные изменения	Механизмы	Возможная связь с заболеванием
Сосудистое структурное ремоделирование: — увеличение толщины интимы — увеличение жесткости артерий	Увеличение миграции, клеточный рост, продукция и деградация межклеточного вещества. Фрагментация эластина. Повышение активности эластазы. Повышение продукции коллагена гладкомышечными клетками. Изменение факторов роста, которые регулируют процесс восстановления тканей	Способствует атеросклерозу. Систолическая гипертензия. Инсульт. Атеросклероз. Гипертрофия левого желудочка
Изменения функциональной активности сосудов: — изменения регуляции сосудистого тонуса	Снижение продукции оксида азота и модуляция его действия	Жесткость артерий, АГ. Ранний атеросклероз
Снижение физической активности	Образ жизни. Повышенная уязвимость	Изменения жесткости артерий. Негативное влияние на атеросклеротический процесс, АГ и СН

Появляется так называемая отраженная пульсовая волна (на рис. 1 — пунктирная линия). В каком бы месте мы ни стали регистрировать изменение АД, оно бы представляло собой суммацию АД прямой и отраженной пульсовых волн (на рис. 1 — сплошная черная линия). Встреча пульсовых волн может происходить как в диастолу (левая сторона рис. 1), так и в систолу (правая сторона рис. 1). Если говорить об аорте, то в норме у молодых лиц пульсовые волны встречаются в диастолу и САД определяется лишь сердечным выбросом. За счет вклада отраженной пульсовой волны увеличивается ДАД, что способствует поддержанию коронарного кровотока. Однако бывают ситуации, когда пульсовые волны встречаются в систолу. Это возможно при более проксимальном отражении пульсовой волны, увеличении скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и при удлинении систолы. При этом происходит суммация пульсовых волн в систолу и систолическое давление увеличивается на величину, которую вносит отраженная пульсовая волна и которая носит название «давление прироста» (рис. 1). При этом на сердце будет создаваться дополнительная нагрузка вследствие такого увеличения уровня САД. Если давление прироста соотнести с пульсовым АД и выразить в процентах, то этот показатель носит название «индекс прироста» (рис. 2). ДАД при этом снижается. Чем дальше от сердца расположена точка регистрации, тем раньше встречаются пульсовые волны и тем выше САД и ниже ДАД. Поэтому на плечевой артерии, в отличие от аорты, САД и пульсовое АД выше, а ДАД ниже. Центральное (аортальное) САД может отличаться от САД, которое было измерено на плечевой артерии, на величину от 1 до 33 мм рт.ст. [80, 98]. При этом из-за суммации (в литературе она имеет название амплификации) у молодых и высоких людей уровень периферического САД может быть выше нормы, тогда как центральное САД может быть нормальным [112].

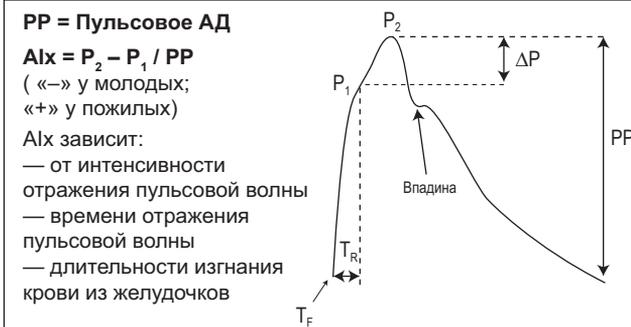


Рисунок 2. Пульсовое артериальное давление и индекс прироста: AIx — индекс прироста, P₂ — систолическое артериальное давление, P₁ — максимальное давление прямой пульсовой волны, PP — пульсовое давление

Как видно на рис. 2, индекс прироста зависит от трех факторов: интенсивности (амплитуды) отраженной волны, времени отражения пульсовой волны, длительности изгнания крови из желудочков. Амплитуда отраженной волны связана с тонусом периферических артерий: чем он больше, тем амплитуда выше. Поэтому препараты, которые вызывают периферический спазм артерий, способствуют увеличению амплитуды отраженной волны и повышают давление прироста. Время отражения пульсовой волны зависит, с одной стороны, от СРПВ, с другой — от места отражения. СРПВ зависит от среднего АД и от свойств стенки артерий. Чем выше АД, тем меньше способность стенок к растягиванию, тем выше СРПВ. Чем жестче сосудистая стенка, тем СРПВ выше. Поэтому у пожилых людей и у людей с заболеваниями, которые приводят к изменению свойств сосудистой стенки (сахарный диабет, атеросклероз, АГ, почечная недостаточность и др.), как правило, индекс прироста высокий и центральное САД выше. Сердечный выброс и резерв его увеличения у пожилых невелик, и АД поддерживается на высоком уровне за счет выраженного увеличения жесткости

Таблица 2. Снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у больных пожилого возраста с АГ (%)

		Инсульт	ИБС	Все сердечно-сосудистые осложнения
Систолидиастолическая АГ				
ANBP2 [113]	Эналаприл против ГХТЗ	НД	-22	-11
EWPHE [8]	ГХТЗ + триамтерен против плацебо	-36	-20	-29
STOP-1 [36]	Три бета-блокатора/диуретик против плацебо	-47	-13	-40
MRC [77]	Атенолол/ГХТЗ + амилорид против плацебо	-25	-19	-17
HDFP [55]	Диуретик против плацебо	-44	-15	-16
Изолированная систолическая АГ				
SHEP [99]	Хлорталидон/атенолол против плацебо	-33	-27	-32
Syst-Eur [103]	Нитрендипин против плацебо	-42	-30	-31
Syst-China [108]	Нитрендипин против плацебо	-38	-27	-25

крупных артерий и значительного повышения периферического сопротивления. При выборе антигипертензивного препарата важно, чтобы он не уменьшал сердечный выброс, обладал периферическим вазодилагирующим эффектом и уменьшал жесткость аорты. В такой ситуации антигипертензивный препарат будет хорошо снижать именно центральное АД. Таким требованиям соответствуют ДАК.

Существует несколько исследований по снижению АД у пациентов пожилого возраста (табл. 2), в том числе и при изолированной систолической АГ.

Кроме указанных в табл. 2, были еще проанализированы другие исследования, в которых выделяли подгруппу пожилых пациентов. Так, при субанализе исследования LIFE показано снижение частоты инсульта на 40 % и всех событий на 46 % на фоне лечения лозартаном (+ ГХТЗ) по сравнению с ателололом (+ ГХТЗ) у пациентов с изолированной систолической АГ [35]. В исследовании ALLHAT амлодипин не отличался по своей эффективности от хлорталидона в предупреждении всех сердечно-сосудистых событий и инсульта, в том числе и у пациентов в возрасте старше 65 лет [34]. В исследовании HYVET пациенты в возрасте «поздней старости» (80 лет и более, с повышенным САД) были рандомизированы получать индапамид с добавлением периндоприла при необходимости или плацебо; затем за ними наблюдали в течение 2 лет [18]. В группе пациентов, получавших индапамид, отмечали 30% снижение риска фатального и нефатального инсульта (P = 0,06). При этом, несмотря на то, что часто высказываются предположения о том, что эта польза от снижения частоты инсульта может быть перевешена повышением смертности среди лиц, получающих лечение, в исследовании HYVET наблюдали снижение риска смерти от всех причин среди лиц, получавших индапамид, на 21 %.

Таким образом, практически все классы антигипертензивных препаратов могут применяться в лечении АГ у пожилых пациентов. Однако часто национальные рекомендации отдают предпочтение диуретикам и АК.

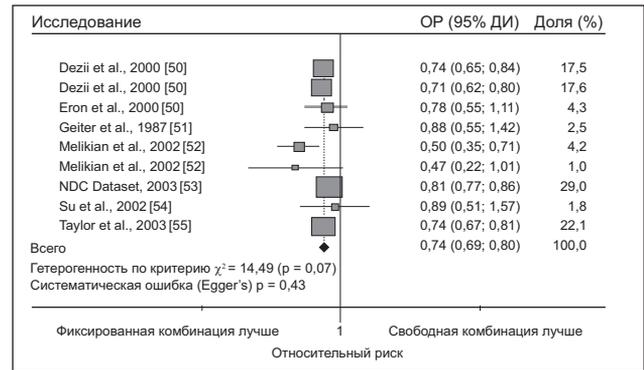


Рисунок 3. Влияние фиксированной дозовой комбинации против свободной комбинации на риск неприверженности (адаптировано из Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis // Am. J. Med. 2007; 120: 713-719)

Так, согласно рекомендациям Национального института здоровья и клинических испытаний (NICE, 2011), лечение пожилых пациентов следует начинать с АК, а затем, при их недостаточной эффективности, добавлять тиазидоподобные диуретики [64]. Американские рекомендации JNC-7, наоборот, рекомендуют использовать первыми диуретики [27]. В 2011 году вышли рекомендации Американской ассоциации сердца, Американского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии по лечению АГ у пожилых, согласно которым при мягкой неосложненной АГ пациентов можно лечить любыми препаратами, при умеренной и тяжелой АГ блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) комбинируются с АК (но возможна комбинация «АК + диуретик»), при осложненной АГ рекомендованными являются определенные группы препаратов (табл. 3) [9]. И, как видно из табл. 3, АК могут использоваться в большинстве ситуаций у пожилых пациентов.

Сердечная недостаточность. Как уже упоминалось выше, амлодипин может назначаться пациентам с сер-

Таблица 3. Рекомендованные для начала терапии у пожилых пациентов антигипертензивные препараты в зависимости от перенесенного осложнения

Ситуация	Рекомендованные антигипертензивные препараты (как правило, требуется комбинация)
Сердечная недостаточность	Тиазиды, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, сартаны, АК (кроме верапамила и дилтиазема), блокаторы рецепторов альдостерона
Постинфарктный кардиосклероз	Бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов альдостерона, сартаны
ИБС или высокий риск	Тиазиды, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, АК
Стенокардия	Бета-блокаторы, АК
Аортопатия, аневризма аорты	Бета-блокаторы, сартаны, ингибиторы АПФ, тиазиды, АК
Диабет	Ингибиторы АПФ, сартаны, АК, тиазиды, бета-блокаторы
Хронические заболевания почек	Ингибиторы АПФ, сартаны
Перенесенный инсульт	Тиазиды, ингибиторы АПФ, сартаны, АК
Ранняя деменция	Контроль АД

дечной недостаточностью и систолической дисфункцией, если в этом есть необходимость (контроль АД, стенокардия покоя), что было подтверждено в исследовании PRAISE, в которое были включены пациенты с фракцией выброса меньше 30 % [84]. Оказалось, что амлодипин не влиял на частоту развития сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, а у пациентов с неишемической кардиомиопатией амлодипин снижал риск фатальных и нефатальных событий на 31 %, риск смерти — на 46 %. Поэтому при наличии ИБС амлодипин может назначаться, а при сердечной недостаточности, обусловленной, например, гипертензивным поражением, он даже может быть и показан.

У больных с хронической сердечной недостаточностью возможно также назначение фелодипина. В исследовании V-HeFT III (Vasodilator-Heart Failure Trial III) добавление фелодипина к терапии ингибитором АПФ и диуретиком у данной категории больных улучшало переносимость физической нагрузки и качество жизни [31].

Назначение недигидропиридиновых АК является противопоказанным при наличии систолической дисфункции левого желудочка.

При сердечной недостаточности, обусловленной нарушением диастолической функции, возможно, что все ДАК будут хороши. В настоящее время проводится исследование у пациентов старше 20 лет с симптомами сердечной недостаточности и фракцией выброса выше 50 %, которым назначили нифедипин SR 10–60 мг/сутки в дополнение к основной терапии. Сроки наблюдения составят 53 месяца. Планируется, что первые результаты будут в декабре 2014 года [53].

АГ у пациентов черной расы имеет свои особенности, прежде всего это большая распространенность АГ по сравнению с представителями белой расы (41,4 % среди черных и 28,1 % среди белых) [50], высокая частота осложнений, особенно поражения почек, и сниженная активность РАС, что несколько ограничивает использование блокаторов РАС у этой когорты пациентов и выводит на первое место назначение диуретиков и АК.

Хронические заболевания почек. В случае поражения почек предпочтение отдается блокаторам РАС. АК, как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые, могут добавляться для улучшения контроля АД, так как именно контроль АД обеспечивает наилучшее сохранение функции почек. Недигидропиридиновые АК считаются предпочтительными у пациентов с выраженной протеинурией [13]. Считается, что ДАК, в отличие от недигидропиридиновых АК, способны расширять приводящую артериолу клубочка и не влияют на отводящую артериолу. Поэтому внутриклубочковое давление остается повышенным и это не способствует уменьшению протеинурии. Однако существуют исследования, говорящие о том, что ДАК также эффективны в предупреждении поражения почек. Так, по данным исследования ALLHAT, в группе амлодипина по сравнению с лизиноприлом и хлорталидоном отмечено

наилучшее сохранение функции почек (1 мл/мин/м² в час), что во многом объясняется лучшим контролем АД, увеличением почечного кровотока, уровня клубочковой фильтрации и фильтрационной фракции [94]. Кроме того, ДАК замедляют развитие нефросклероза, нарушают захват макромолекул мезангиальными клетками и подавляют митогенный эффект факторов роста [39]. ДАК (за исключением старых короткоживущих) уменьшают микроальбуминурию и сохраняют функцию почек у пациентов с сахарным диабетом и диабетической нефропатией [110]. Некоторые исследователи отдают предпочтение новым ДАК, таким как манидипин и лацидипин [19, 37, 38, 48, 95], говоря о том, что они лучше, чем другие ДАК, влияя на внутриклубочковую гемодинамику, однако клинических исследований, в которых показали бы однозначное преимущество каких-либо определенных ДАК по сравнению с другими АК, нет. В то же время есть одиночные исследования, которые демонстрируют эффективность старых ДАК при поражении почек. Так, в 12-месячном рандомизированном двойном слепом исследовании у пациентов с АГ, инсулинозависимым сахарным диабетом и нефропатией показано более благоприятное действие нисолдипина, чем ингибиторов АПФ, на скорость снижения уровня гломерулярной фильтрации [43]. Вероятнее, большинство ДАК не могут селективно снижать интрагломерулярное давление, однако предупреждают повреждение клубочков благодаря их негемодинамическому эффекту [110]. Так, ДАК ингибируют митогенное воздействие тромбоцитарного фактора роста и тромбина на мезангиальные клетки. ДАК также угнетают продукцию эндотелиальными клетками тромбоцитарного фактора и уменьшают повышенное мезангиальное потребление макромолекул, обусловленное ангиотензином. В Италии было проведено проспективное рандомизированное мультицентровое исследование, в котором сравнивали влияние каптоприла и нифедипина на прогрессирование почечной недостаточности у пациентов с АГ и умеренным недиабетическим поражением почек (уровень креатинина в сыворотке крови составлял от 1,8 до 5,0 мг/дл) [115]. Наблюдение продолжалось минимум 3 года. Конечной точкой считалась необходимость в назначении больному гемодиализа. В исследование был включен 121 пациент, им назначали каптоприл или нифедипин. Конечных точек исследования достиг 21 участник: 7 (13,3 %) в группе каптоприла и 14 (22,9 %) в группе нифедипина. На протяжении 3 лет не отмечено различия в уровне суточной протеинурии между группами. Этот показатель уменьшался значительно (приблизительно на 40 %) по сравнению с исходным к 1-му году лечения каптоприлом, в дальнейшем наблюдалась тенденция к уменьшению протеинурии (статистически недостоверная). В группе нифедипина уровень протеинурии достоверно не изменялся к 1-му году, но постепенно снижался и после 18 месяцев лечения достоверно не отличался от такового в группе каптоприла. В обеих группах на фоне терапии отмече-

но достоверное по сравнению с исходным снижение уровня АД на протяжении всего периода наблюдения.

В исследовании INSIGHT продемонстрирована эффективность нифедипина GITS по сравнению с диуретиком коамлозидом относительно сохранения функции почек у пациентов с АГ и по крайней мере одним сердечно-сосудистым фактором риска [24]. При одинаковом снижении АД почечная недостаточность развилась у 2 % пациентов, получавших нифедипин, и у 5 % — диуретик. Иными словами, нифедипин в большей степени предупреждал ухудшение функции почек. В открытом рандомизированном проспективном исследовании J-MIND сравнивали влияние длительно действующего нифедипина и эналаприла на возникновение и прогрессирование нефропатии у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2-го типа [11]. Оказалось, что ДАК по своему ренопротекторному действию был сравним с ингибитором АПФ.

В экспериментальном исследовании амлодипин уменьшал альбуминурию, патологическое повреждение нефронов и аккумуляцию белков экстрацеллюлярного матрикса у нормотензивной модели с диабетической нефропатией [72]. В исследовании ACCOMPLISH комбинация иАПФ с амлодипином имела значительные преимущества в предупреждении ренальных событий по сравнению с комбинацией «ингибитор АПФ + гидрохлортиазид»: прогрессирование хронического поражения почек уменьшалось на 48 %, удвоение уровня креатинина — на 49 %, прогрессирование поражения почек + смерть от всех причин — на 27 % [12].

Таким образом, применение ДАК у пациентов с АГ и поражением почек оправдано со стороны как необходимости достигать жесткого контроля АД, так и непосредственного нефропротекторного действия за счет плейотропных эффектов АК.

ИБС. В связи с вышеуказанным положительным влиянием АК при целом ряде сопутствующих состояний их назначение при ИБС является оправданным. Чаще АК при ИБС используют: в составе комбинированной терапии для улучшения контроля АД; при изолированной систолической гипертензии у лиц преклонного возраста; при сочетании с АГ и сопутствующими состояниями (сахарный диабет, бронхиальная астма, заболевание почек, подагра, дислипотеинемия); при стабильной стенокардии напряжения (недигидропиридиновые АК) и вазоспастической стенокардии; при наджелудочковых нарушениях ритма (недигидропиридиновые АК); при нарушении функции синусового узла и брадикардии (только ДАК), при непереносимости бета-блокаторов, в том числе и при инфаркте миокарда без зубца Q (дилтиазем).

АГ у беременных. Беременность — это состояние женщины, при котором существуют значительные ограничения в использовании антигипертензивных препаратов из-за опасности их тератогенного влияния. Согласно настоящим рекомендациям, метилдопа, лабеталол и нифедипин могут использоваться у данной категории пациенток. Амлодипин также применялся успешно для лечения беременных в Украине [2], хотя

в инструкции написано, что степень безопасности применения амлодипина в период беременности не установлена и применять амлодипин в период беременности рекомендуется лишь в тех случаях, когда отсутствует более безопасная альтернатива, а риск, связанный с самим заболеванием, превышает возможный вред от лечения для матери и плода [54]. Возможно также использование верапамила и дилтиазема на более поздних сроках беременности для лечения сопутствующих состояний (аритмии) и преждевременных родов (расслабляют мускулатуру матки). Для фелодипина и нифедипина существуют данные исследований на животных, в которых показан их тератогенный эффект. Исрадилин очень похож на нифедипин, и нет данных о его тератогенном эффекте, что делает возможным его применение при беременности [111].

При **сахарном диабете** ограничений в использовании ДАК нет. Это метаболически нейтральные препараты, которые не имеют негативного влияния ни на обмен глюкозы, ни на обмен липидов. Как правило, первым препаратом, который следует назначить данной категории пациентов, является блокатор РАС, а вторым препаратом может быть или АК, или диуретик для обеспечения более жесткого контроля АД.

При **гипотиреозе** ДАК является препаратом выбора. Вторым препаратом предпочтительно добавлять диуретик или иАПФ.

Возможные комбинации дигидропиридиновых антагонистов кальция

Для большинства больных с умеренной и тяжелой АГ, как правило, требуется лечение двумя или более антигипертензивными препаратами. Поэтому в некоторых рекомендациях указывается, что нет смысла терять время на поиски эффективной монотерапии, нужно сразу начинать лечение с комбинации, что в дальнейшем дает определенные преимущества [27]. Согласно последним украинским рекомендациям, утвержденным МЗ Украины (Приказ № 384 от 24.05.2012), 50–75 % больных с артериальной гипертензией требуют назначения комбинированной антигипертензивной терапии [5]. Это стало возможным по нескольким причинам. Во-первых, по данным итальянского исследования, которое включало более 200 тыс. пациентов с АГ, назначение стартовой комбинированной АГТ сопровождалось меньшей частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений, чем назначение стартовой монотерапии [60]. Во-вторых, комбинированная АГТ позволяет достичь снижения АД до целевого уровня у 2/3 пациентов. Таким образом, сокращается время подбора эффективной терапии, а, как известно из исследования VALUE, чем раньше снижается АД, тем лучше прогноз у пациентов с АГ [109]. Кроме того, уменьшается количество изменений АГТ, что способствует улучшению приверженности больного к лечению. В-третьих, потенцируется действие одного препарата другим (увеличивается как степень снижения АД, так и длительность эффекта). По данным метаанализа,

эффективность комбинированной АГТ в 5 раз больше, чем монотерапии [106]. В-четвертых, уменьшается вероятность возникновения побочных реакций за счет как возможного применения меньших доз лекарства, так и комбинирования препаратов с контррегуляторным действием — один уменьшает побочные эффекты другого [79]. В-пятых, как правило, увеличивается приверженность к лечению за счет как перечисленных факторов, так и улучшения режима приема при применении фиксированных длительно действующих комбинаций.

Какие комбинации ДАК с другими антигипертензивными препаратами возможны? Фактически ДАК могут комбинироваться с любыми антигипертензивными препаратами. Однако одни комбинации считаются рациональными (действие на различные звенья патогенеза АГ, доказательства эффективности получены в многоцентровых исследованиях), а другие являются просто возможными. Для ДАК нет противопоказанных комбинаций в отличие от недигидропиридиновых АК, которые нельзя назначать совместно с бета-блокаторами. Согласно рекомендациям Украинского общества кардиологов (2012) [5] и Европейского общества кардиологов совместно с Европейским обществом гипертензии (2013) [7], рекомендуемые сочетаниями ДАК в составе двойной комбинации являются:

- ДАК + иАПФ;
- ДАК + блокатор рецепторов ангиотензина II;
- ДАК + диуретик;
- ДАК + бета-адреноблокаторы.

При этом комбинация «АК + диуретик» не указывается в украинских рекомендациях и считается рациональной в европейских рекомендациях, а комбинация «ДАК + бета-адреноблокатор», наоборот, присутствует в отечественных и не считается рациональной в европейских. Последняя двойная комбинация рекомендована для пациентов с ИБС. Комбинация «АК + диуретик» применялась в ряде исследований (FEVER (фелодипин), ELSA (лацидипин), CONVINCЕ (верапамил), VALUE (амлодипин)) и была такой же эффективной, как и группа сравнения или даже больше (в исследовании FEVER) [20, 62, 69, 114].

Не противопоказанной, но нежелательной считается единственная комбинация — «ДАК + альфа-адреноблокатор». Использование такой комбинации приводит к выраженной вазодилатации, частота побочных эффектов, связанных с данной реакцией, увеличивается.

В последнее время стала вызывать интерес комбинация «ДАК + ингибитор АПФ». Этому способствовали результаты исследований ASCOT и ACCOMPLISH [58, 90], в которых такая комбинация оказалась более эффективной в снижении частоты сердечно-сосудистых событий, чем комбинации «бета-адреноблокатор + диуретик» и «иАПФ + диуретик» соответственно. В ASCOT параллельно с основным проводилось много дополнительных подисследований, благодаря которым было продемонстрировано, что комбинация «амлодипин + периндоприл» обеспечивала лучший

контроль ночного и центрального АД, значительно уменьшала колебания (вариабельность) АД на протяжении как одного визита, так и от визита к визиту, и имела значительно лучший метаболический профиль. Частота побочных явлений была меньше при использовании указанной комбинации, чем при монотерапии ДАК. Особенно это касалось периферических отеков, частота которых, как указывалось выше, снижается при использовании артериоларных вазодилататоров ДАК совместно с венозными вазодилататорами — ингибиторами АПФ.

Среди ДАК в составе фиксированных комбинаций наиболее популярным является амлодипин, который как раз и использовался в исследованиях ASCOT и ACCOMPLISH. Популярность амлодипина обусловлена несколькими причинами. Во-первых, данный препарат имеет широкую доказательную базу эффективности в предупреждении сердечно-сосудистых событий. Фактически данный препарат «не проиграл» ни одного клинического исследования (результаты были или лучше или такими же, как в группе сравнения). Во-вторых, препарат имеет широкие показания к назначению при АГ, ИБС, СН и поражении почек. В-третьих, препарат имеет наибольший период выведения (при АГ он достигает 64 ч), поэтому пропуск времени приема дозы существенно не сказывается на антигипертензивной эффективности. В-четвертых, препарат не метаболизируется в печени и имеет высокую биодоступность, что позволяет не корректировать его дозу при почечной недостаточности. В-пятых, данный препарат имеет много генериков, что значительно удешевляет его использование.

В составе фиксированных комбинаций в Украине амлодипин используют с такими иАПФ, как лизиноприл, периндоприл и рамиприл. Лизиноприл, так же как и амлодипин, часто применяется для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. По данным статистики США, 24 % назначений антигипертензивных препаратов приходится на лизиноприл [51]. При этом он имеет сходство с амлодипином: широкая доказательная база эффективности при различной патологии (АГ — ALLHAT, TROPHY, PREVAIL, SAMPLE; сердечная недостаточность — ATLAS; инфаркт миокарда — GISSI-3; сахарный диабет — EUCLID; нефропатия — IMSS, CALM); дополнительные показания к назначению — мигрень, ретинопатия, изолированная систолическая АГ, детский возраст, статус курильщика (реже вызывает кашель и улучшает функцию эндотелия), имеет меньший риск взаимодействия с нестероидными противовоспалительными препаратами, не накапливается в жировой ткани; метаболизируется в печени и действует 24 часа; есть много генериков. В исследовании HAMLET было показано, что использование комбинации «амлодипин + лизиноприл» в значительно большей степени снижает АД и вызывает меньше побочных эффектов, чем монотерапия лизиноприлом и амлодипином [45]. После исследования HAMLET был создана фиксированная комбинация лизиноприла с амлодипином. В дальнейшем прове-

ден ряд исследований, подтвердивших высокую антигипертензивную эффективность и безопасность назначения такой стартовой комбинации для терапии пациентов с АГ [3, 33]. При этом в российском исследовании отмечено, что использование данной фиксированной комбинации гораздо эффективнее по частоте достижения целевого АД, чем использование свободной комбинации [3]. Вероятно, это связано с большей приверженностью к лечению в связи с оптимизацией режима приема.

Следует отметить, что указанные выше комбинации являются рекомендованными тогда, когда используется два антигипертензивных препарата. В случае необходимости назначения трех и более препаратов рекомендаций не существуют. ДАК могут входить с состав любой многокомпонентной комбинации.

Комбинации ДАК с неантигипертензивными препаратами. Значительные предосторожности существуют для комбинации недигидропиридиновых АК с другими кардиоваскулярными, неантигипертензивными, препаратами. Так, при комбинации АК необходимо помнить, что верапамил повышает концентрацию дигоксина на 50–70 %, в то время как другие АК не влияют на фармакокинетику сердечных гликозидов. Категорически нельзя использовать негидропиридиновые АК с бета-адреноблокаторами, а ДАК, наоборот, можно. Кроме того, необходимо помнить, что верапамил в комбинации с дизопирамидом усиливает негативный инотропный эффект, свойственный этим препаратам, поэтому такое сочетание считается опасным. Также усиливаются проаритмогенные свойства антиаритмических препаратов.

Особый интерес представляет фиксированная комбинация ДАК со статинами. Предпосылками к созданию подобной комбинации стали результаты ряда исследований, которые подтвердили предположения о возможном синергизме действия статинов и ДАК: усиление антиатеросклеротического действия, улучшение достижения целевого АД, более значительное снижение риска возникновения кардиоваскулярных осложнений.

Следует сказать, что АГ и дислипидемия — это два наиболее часто встречаемых кардиоваскулярных фактора риска [81]. Согласно данным статистики США (NHANES), 15 % взрослых (30 млн чел.) имеют такое сочетание факторов риска, что значительно увеличивает риск возникновения кардиоваскулярных осложнений. Более 64 % пациентов с АГ имеют дислипидемию и более 47 % пациентов с дислипидемией имеют повышенное АД. Достаточно близкими являются данные в украинской популяции: по данным отдела эпидемиологии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМНУ, 67 % пациентов с АГ имеют повышенный уровень холестерина (Горбась И.М., 2012).

Известно, что указанные факторы риска относительно легко лечатся, однако их контроль в реальной практике оставляет желать лучшего. По данным исследования, включавшего 154 235 пациентов с АГ и дисли-

пидемией, у 90 % не достигалось целевое АД и целевой уровень холестерина [87]. Похожие данные были получены и в других исследованиях [44, 85].

В Украине статины принимают только 1 % пациентов, что, конечно, является одной из причин плохого контроля уровня липидов [4]. С другой стороны, согласно существующей статистике, более 50 % пациентов часто прекращают принимать назначенную им терапию без особой причины [56]. Поэтому влияние на приверженность пациента к лечению также является важным для улучшения контроля факторов риска.

Приверженность пациентов к лечению связана со многими характеристиками: особенностями пациента (образование, отношение к лечению), ценой препарата, сложностью режима назначений, количеством сопутствующих медикаментов и побочными эффектами [26, 96]. Одним из путей улучшения приверженности пациента к лечению является уменьшение количества таблеток и упрощение режима приема. В ретроспективном исследовании улучшение приверженности к антигипертензивной и липидоснижающей терапии наблюдалось при их одновременном назначении и уменьшении количества препаратов сопутствующей терапии [26]. Лучше всего, если назначается 1 таблетка 1 раз в сутки [26, 96]. Такое упрощение режима стало возможным при создании фиксированных комбинаций препаратов с продолжительностью действия 24 часа. Метаанализ 9 исследований, в которых сравнивалась фиксированная комбинация со свободной, показал, что фиксированная комбинация позволяет уменьшить риск неприверженности на 26 % (рис. 3) [14].

Первой фиксированной комбинацией антигипертензивного препарата и статина стала комбинация амлодипина с аторвастатином. Аторвастатин представляет собой синтетический липидоснижающий препарат из группы ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (HMG-CoA) редуктазы. Аторвастатин, так же как и амлодипин, хорошо абсорбируется, и в составе фиксированной комбинации абсорбция и аторвастатина, и амлодипина существенно не отличается от таковой при монотерапии [28, 41]. У пожилых пациентов клиренс амлодипина снижен по сравнению с молодыми, что требует назначения более низких начальных доз амлодипина. Аторвастатин также ассоциируется с более высокой плазменной концентрацией у пожилых и требует начала терапии с более низких доз у данной категории пациентов. При поражении печени необходима коррекция дозы как амлодипина, так и аторвастатина. Оба препарата назначают один раз в сутки, их эффективность не зависит от приема пищи. Частота побочных эффектов не велика для обоих препаратов [29, 78, 92, 93].

Схожесть фармакокинетики и фармакодинамики делает комбинацию «аторвастатин + амлодипин» очень многообещающей в лечении больных с дислипидемией и АГ [29]. При комбинированном назначении отмечалось синергетическое влияние на высвобождение оксида азота клетками эндотелия вен человека у добровольцев по сравнению с мононазначением этих

агентов [76]. Данная комбинация улучшала податливость сосудов малого диаметра [30, 66]. У пациентов с нормохолестеринемией, АГ и ожирением комбинация «амлодипин + аторвастатин» снижала уровень маркеров воспаления и инсулинорезистентность в большей степени, чем терапия только амлодипином [49]. АГ часто ассоциируется с ухудшением фибринолиза — повышением уровня активатора ингибирования плазминогена типа 1 и снижением активности тканевого активатора плазминогена [47]. Комбинированная терапия амлодипином и аторвастатином улучшала фибринолитический баланс в большей степени, чем каждый из агентов в отдельности, у пациентов с гиперхолестеринемией и инсулинорезистентностью. В исследовании Mason с соавт. наблюдалось синергетическое снижение оксидативного повреждения [75]. Положительное влияние на развитие атеросклероза наблюдалось также

в исследовании REGRESS, в котором использовался правастатин [59]. Особенно он был выражен при сочетании назначении статина и АК. Высказываются также предположения о возможном антигипертензивном действии статинов, хотя это не подтверждается в больших клинических наблюдениях [41, 97].

О роли амлодипина в снижении риска развития кардиоваскулярных осложнений было сказано выше. Аторвастатин также является одним из эффективных липидоснижающих средств, с которым были проведены многочисленные клинические исследования (табл. 4).

Так, в исследовании PROVE IT-TIMI сравнивали правастатин и аторвастатин у пациентов с острым коронарным синдромом, и оказалось, что аторвастатин имел преимущество — снижение риска развития комбинированной конечной точки на 16 % [116]. Это преимущество было подтверждено также в исследова-

Таблица 4. Основные исследования, проведенные с аторвастатином [10, 25, 32, 63, 86, 97, 100, 104, 116]

Исследование	Препараты	Популяция	Кол-во больных	Относительный риск		
				Общая смертность	Инфаркт миокарда	Инсульт
ALLIANCE	Аторвастатин 10 мг против обычной терапии	ИБС	2442	0,92 (0,72–1,18)	0,52 (0,38–0,74)	0,87 (0,55–1,38)
ASCOT-LLA	Аторвастатин 10 мг против плацебо	АГ + 3 фактора риска	10 305	0,87 (0,71–1,06)	0,65 (0,5–0,83)	0,73 (0,56–0,96)
CARDS	Аторвастатин 10 мг против плацебо	Сахарный диабет без высокого уровня ХС ЛПНП	2838	0,73 (0,53–1,01)	0,53 (0,35–0,81)	0,53 (0,31–0,9)
GREACE	Аторвастатин 10–80 мг против обычной терапии	СН	1600	0,58 (0,35–0,95)	0,46 (0,32–0,66)	0,53 (0,24–0,18)
PROVEIT	Правастатин 40 мг против аторвастатина 80 мг	Острый коронарный синдром	4162	0,72 (0,5–1,02)	0,87 (0,7–1,1)	1,08 (0,4–1,6)
TNT	Аторвастатин 10 мг против аторвастатина 80 мг	ИБС	10 001	1,01 (0,85–1,19)	0,78 (0,69–0,89)	0,75 (0,59–0,96)
IDEAL	Аторвастатин 80 мг против симвастатина 20 мг	ИБС	8888	0,98 (0,85–1,13)	0,89 (0,78–1,01)	0,87 (0,7–1,08)
SPARCL	Аторвастатин 80 мг против обычной терапии	Перенесенный инсульт или ТИА	4371	1,0 (0,85–1,21)	0,65 (0,49–0,87)	0,84 (0,71–0,99)

Примечания: ALLIANCE — Aggressive Lipid-Lowering initiation Abates New Cardiac events; ASCOT-LLA — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; CARDS — Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; GREACE — Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease evaluation; IDEAL — incremental Decrease in Clinical endpoints Through Aggressive Lipid Lowering; PROVEIT — Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection Therapy trial; TNT — Treating to New Targets; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СН — сердечная недостаточность; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; АГ — артериальная гипертензия.

ниях TNT и REVERSAL [65, 117]. Более того, в исследовании REVERSAL аторвастатин в дозе 80 мг уменьшал прогрессирование атеросклеротической бляшки по данным коронарографии, в то время как правастатин — нет. В TNT и затем в исследовании IDEAL, в котором сравнивали высокие дозы аторвастатина (80 мг) с обычными дозами симвастатина (20 мг), были отмечены безопасность и большая эффективность в предупреждении событий достижения более низких уровней холестерина липопротеидов низкой плотности, чем это было рекомендовано руководствами [86]. В наблюдениях ALLIANCE и GREACE эффективность в предупреждении возникновения осложнений на фоне агрессивного назначения аторвастатина была достоверно большей по сравнению с обычной терапией. У пациентов с сахарным диабетом и АГ прием всего 10 мг аторвастатина сопровождался снижением смертности на 27 % по сравнению с группой плацебо [32]. А у больных с АГ и нормальным или умеренно повышенным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности аторвастатин в той же дозе привел к снижению риска инфаркта миокарда + смертности от ИБС на 36 % по сравнению с получавшими только антигипертензивную терапию в исследовании ASCOT [97].

Также в исследовании ASCOT-LLA [97] оказалось, что среди пациентов, получавших комбинацию аторвастатина и амлодипина, достоверно снизился риск возникновения первичной конечной точки (нефатальный ИМ и сердечно-сосудистая смерть) на 53 % ($p < 0,0001$), в то время как в группе аторвастатина и ателнолола этот показатель составил лишь 16 % и не достиг статистической значимости. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AVALON 45 % пациентов с АГ и дислипидемией, получавших амлодипин и аторвастатин в виде фиксированной комбинации, достигли целевых уровней АД и холестерина липопротеидов низкой плотности, в то время как этот показатель составил 8,3 % в группе амлодипина ($p < 0,001$), 28,6 % — в группе аторвастатина ($p < 0,001$) и всего 3,5 % — в группе плацебо [78]. Результаты программы JEWEL стали еще одним примером эффективного контроля 2 факторов риска — АГ и дислипидемии — с помощью комбинации амлодипина и аторвастатина. На фоне терапии данной комбинацией целевых уровней АД и холестерина липопротеидов низкой плотности достигли 62,9 % пациентов в JEWEL-1 ($n = 1138$) и 50,6 % — в JEWEL-2 ($n = 1107$) [52]. В наблюдении J.L. Martin-Ventura с соавт. изучалось влияние данной комбинации по сравнению с монотерапией на маркеры воспаления у гипертензивных пациентов, которые были подвергнуты операции каротидной эндартерэктомии. Оказалось, что на фоне комбинации «амлодипин + аторвастатин» уменьшались признаки воспаления в достоверно большей степени, чем на фоне монотерапии аторвастатином [73]. Были также исследования GEMINI [21], GEMINI-ALAA [42], CAPABLE [46], RESPOND [91], которые

продемонстрировали высокую эффективность комбинации аторвастатина и амлодипина.

Во всех указанных исследованиях и аторвастатин, и амлодипин хорошо переносились больными, в том числе и при использовании больших доз. Согласно результатам двойного слепого наблюдения AVALON, частота прекращения участия в исследовании была одинакова в группах комбинированного лечения (амлодипин 5 мг/аторвастатин 10 мг) — 7,7 %, монотерапии амлодипином (5 мг) — 7 % и монотерапии аторвастатином (10 мг) — 7,5 %, в то время как в группе плацебо — 9,6 %. Наиболее частыми побочными явлениями при комбинированной терапии по сравнению с плацебо были периферические отеки (5,3 против 2,1 %), миалгии (4,8 против 2,1 %) и синуситы (2,9 против 0,8 %) [78]. R. Preston с соавт. подтвердили, что комбинированная терапия не увеличивает риск возникновения побочных явлений по сравнению с монотерапией [91]. В их исследовании наиболее частыми реакциями были периферические отеки, головная боль и головокружение по сравнению с плацебо. Выраженность их была мягкой или умеренной степени. Миалгии встречались при приеме комбинации с такой же частотой (1 %), как и в группе монотерапии амлодипином (1,4 %) и аторвастатином (1,1 %).

Еще одним важным аспектом применения комбинации амлодипина и аторвастатина оказался фармакоэкономический эффект. Как показали исследования, лечение фиксированной комбинацией по сравнению с лечением свободной комбинацией или монотерапией способствовало более выраженному клиническому эффекту, повышению приверженности к лечению и, в конечном итоге, снижению стоимости ведения пациентов [68, 102].

Амлодипин также вошел в состав многих комбинированных препаратов, которые называют *polypills*. Один из таких *polypill* (амлодипин 2,5 мг, лозартан 25 мг, гидрохлортиазид 12,5 мг, симвастатин 40 мг) продемонстрировал эффективность в исследовании в рамках программы *Polypill Prevention Programme*, в которой приняли участие 84 человека в возрасте 50 лет и старше, получавшие данный комбинированный препарат или плацебо на протяжении 12 недель [107]. Считается, что использование таких препаратов в популяции высокого риска кардиоваскулярных осложнений может способствовать значительному снижению частоты развития смерти и осложнений, при этом они достаточно дешевы, так как в комбинации используют только генерические препараты.

Таким образом, ДАК — это практически универсальные антигипертензивные препараты для комбинации как с другими классами антигипертензивных препаратов, так и с другими группами кардиоваскулярных лекарств. Среди ДАК выделяется амлодипин, который входит в состав большинства фиксированных комбинаций, благодаря целому ряду положительных свойств. Особенно популярными и имеющими доказательства эффективности в клинических исследованиях являются комбинации амлодипина с иАПФ и статинами.

Заклучение

С учетом приведенных выше данных можно говорить, что АК являются эффективными антигипертензивными препаратами, которые во влиянии на предупреждение возникновения неблагоприятных событий не уступают другим классам гипотензивных средств. Вместе с тем, по-видимому, по сравнению с другими классами существуют некоторые особенности действия АК, которые обуславливают их преимущество в снижении риска развития инсульта и несколько меньшую эффективность в предупреждении коронарных событий. У определенных категорий пациентов АК имеют значительные преимущества. Очевидным является то, что предпочтение следует отдавать АК длительного действия. Назначения короткодействующих АК необходимо избегать. Опасения врачей по поводу высокой частоты побочных эффектов на фоне приема ДАК не имеют оснований, особенно при назначении препаратов 3-го поколения. Среди длительно действующих АК выделяется своими свойствами амлодипин, который может комбинироваться практически со всеми классами антигипертензивных препаратов. Особенно перспективными являются фиксированные комбинации амлодипина с ингибиторами АПФ и статинами.

Список литературы

1. Барна О., Лапшин О. Труднощі в лікуванні артеріальної гіпертензії: які питання може вирішити леркандипін? // Ліки України. — 2012. — № 8. — С. 28-32.
2. Мелина И. Гипертоническая болезнь у беременных [Текст] / А.Г. Коломийцева [и др.]. — К.: Здоров'я, 1988. — 191 с.
3. Савенков М.П., Иванов С.Н., Иванова С.В., Соломонова Л.А. и др. Варианты применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертонии // РМЖ. — 2010. — Т. 18, № 3. — С. 106-108.
4. Сиренко Ю. Когда возможности используются недостаточно, или Как убедить врача назначать статины? // Український медичний часопис. — 2009. — № 2. — Доступно <http://www.umj.com.ua/article/2715/kogda-vozmozhnosti-ispolyzuyutsya-nedostatochno-ili-kak-ubedit-vracha-naznachat-statiny>
5. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української Асоціації кардіологів. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. — К., 2012. — 108 с.
6. 2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.
7. 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) // Journal of Hypertension. — 2013. — Vol. 31. — P. 1281-1357.
8. Amery A., Birkenhager W., Brixko P., Bulpitt C., Clement D., Deruyttere M., De Schaepdryver A., Dollery C., Fagard R., Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial // Lancet. — 1985. — Vol. 1. — P. 1349-1354.
9. Aronow W., Fleg J., Pepine C. et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Developed in Collaboration With the Clinical Expert Consensus Documents American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 57. — P. 2037-2114.
10. Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Papageorgiou A.A. et al. Relationship between LDL-C and non-HDL-C levels and clinical outcome in the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study // Curr. Med. Res. Opin. — 2004. — Vol. 20(9). — P. 1385-1392.
11. Baba S., J-MIND Study Group. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 54(3). — P. 191-201.
12. Bakris G., Sarafidis P., Weir M. 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 // The Lancet. — 2010. — Vol. 375. — P. 1173-1181.
13. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L. et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group // Am. J. Kidney Dis. — 2000. — Vol. 36(3). — P. 646-661.
14. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis // Am. J. Med. — 2007. — Vol. 120(8). — P. 713-719.
15. Barrios V., Calderon A., Navarro A. et al. Lercanidipine effectiveness and tolerability profile is not influenced by over weight or body fat increase. The LERZAMIG study // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22(Suppl. 2). — P. 258-9.
16. Barrios V., Calderon A., Navarro A. et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated drug in essential hypertension, independently of the cardiovascular risk. The LAURA study // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22, Suppl. 2. — S235.
17. Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al. 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. — P. 95-100.
18. Beckett N., Peters R., Fletcher A. et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 1887-1898.
19. Bellinghieri G., Mazzaglia G., Savica V., Santoro D. Effects of manidipine and nifedipine on blood pressure and renal function in patients with chronic renal failure: A multicenter randomized controlled trial // Ren. Fail. — 2003. — Vol. 25. — P. 681-689.
20. Black H.R., Elliott W.J., Grandits G. et al. CONVINCe Trial group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial // JAMA. — 2003. — Vol. 289. — P. 2073-2082.
21. Blank R., LaSalle J., Reeves R. et al. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlo-dipine/atorvastatin gemini study) // J. Clin. Hypertens (Greenwich). — 2005. — Vol. 7(5). — P. 264-273.
22. Borhani N., Mercuri M., Borhani P. et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial // JAMA. — 1996. — Vol. 276. — P. 785-791.
23. Brown M.J., Castaigne A., Ruilope L.M. et al. INSIGHT: international nifedipine GITS study intervention as a goal in

- hypertension treatment // *J. Hum. Hypertens.* — 1996 Sep. — 10 (Suppl. 3). — P. S157-60.
24. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 366-372.
25. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350(15). — P. 1495-1504.
26. Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A. et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165(10). — P. 1147-1152.
27. Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertens.* — 2003. — Vol. 42. — P. 1206-1252.
28. Chung M., Calcagni A., Glue P., Bramson C. Bioavailability of amlodipine besylate/atorvastatin calcium combination tablet // *J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 46(9). — P. 1030-1037.
29. Chung M., Calcagni A., Glue P., Bramson C. Effect of food on the bioavailability of amlodipine besylate/atorvastatin calcium combination tablet // *J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 46(10). — P. 1212-1216.
30. Cohn J., Neutel J., Houston M. et al. Early improvements in vascular compliance following coadministration of amlodipine and atorvastatin in patients with concomitant hypertension and dyslipidemia. The Avalon Arterial Wall Compliance (AWC) trial. — San Francisco, CA: Program and abstracts from the 20th Annual Scientific Meeting of the American Society of Hypertension, May 14–18, 2005.
31. 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.
32. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 364(9435). — P. 685-696.
33. Csaba F., Gyorgy A., Peter K. et al. Amlodipin Lisinopril Fix-combination in patients with essential hypertension (ALFESS study) // *Hypertension and Neurology.* — 2009. — Vol. 13, № 2. — P. 81-88.
34. Cutler J.A. The ANBP2 and ALLHAT: Conflicting or consistent? // *J. Clin. Hypertens.* — 2003. — Vol. 5. — P. 192-195.
35. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 995-1003.
36. Dahlöf B., Hansson L., Lindholm L. et al. STOP-Hypertension: Swedish Trial in Old Patients with Hypertension // *Journal of Hypertension.* — 1986. — Vol. 4. — P. 511-513.
37. Dalla Vestra M., Pozza G., Mosca A. et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type II diabetic patients with microalbuminuria: DIAL Study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina) // *Diab. Nutr. Metab.* — 2004. — Vol. 17. — P. 259-266.
38. Del Vecchio L., Pozzi M., Salvetti A. et al. Efficacy and tolerability of manidipine in the treatment of hypertension in patients with non-diabetic chronic kidney disease without glomerular disease. Prospective, randomized, double-blind study of parallel groups in comparison with enalapril // *J. Nephrol.* — 2004. — Vol. 17. — P. 261-269.
39. Díez J. Calcium channel blockers and renal dysfunction in arterial hypertension // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1995. — Vol. 10, Suppl. 6. — P. 22-26.
40. ENCORE investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function) // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 422-428.
41. Epstein M. Calcium Antagonists in Clinical Medicine. — Philadelphia: Hanley & Belfus, 2002. — 852 p.
42. Erdine S., Ro Y.M., Tse H.F. et al. Gemini-AALA Investigators. Single-pill amlodipine/atorvastatin helps patients of diverse ethnicity attain recommended goals for blood pressure and lipids (the Gemini-AALA study) // *J. Hum. Hypertens.* — 2009. — Vol. 23(3). — P. 196-210.
43. Estacio R., Jeffers B., Hiatt W. et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non insulin dependent diabetes and hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 645-652.
44. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events // *Lancet.* — 2001. — Vol. 35. — P. 995-1001.
45. Farsang C. A HAMLET Vizsgalok nevében // *Hypertonia es nephrologia.* — 2004. — Vol. 8(2). — P. 72-78.
46. Flack J.M., Victor R., Watson K. et al. Improved attainment of blood pressure and cholesterol goals using single-pill amlodipine/atorvastatin in African Americans: the CAPABLE trial // *Mayo Clin. Proc.* — 2008. — Vol. 83(1). — P. 35-45.
47. Fogari R., Derosa G., Lazzari P. et al. Effect of amlodipine-atorvastatin combination on fibrinolysis in hypertensive hypercholesterolemic patients with insulin resistance // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17(9). — P. 823-827.
48. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Effect of successful hypertension control by manidipine or lisinopril on albuminuria and left ventricular mass in diabetic hypertensive patients with microalbuminuria // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 61. — P. 483-490.
49. Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al. Effects of amlodipine-atorvastatin combination on inflammation markers and insulin sensitivity in normocholesterolemic obese hypertensive patients // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 62(10). — P. 817-822.
50. Go A., Mozaffarian D., Roger V. et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics — 2013 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation.* — 2013. — Vol. 127. — P. 6-245.
51. Gu Q., Burt V.L., Dillon C.F., 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.
52. Hobbs F.D.R., Gensini G., Mancini G.B.J. et al. For the JEWEL Study Group. International open-label studies to assess the efficacy and safety of single-pill amlodipine/atorvastatin in attaining blood pressure and lipid targets recommended by country-specific guidelines: the JEWEL programme // *Eur. J. Cardiovasc Prev. Rehabil.* — 2009. — Vol. 16. — P. 472-480.

53. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01157481>
54. <http://compendium.com.ua/info/173237pfizer-inc-/amlodipin-pfajzer>
55. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension // *JAMA*. — 1979. — Vol. 242. — P. 2562-2571.
56. Insull W. The problem of compliance to cholesterol altering therapy // *J. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 241. — P. 317-325.
57. Izzo J., Levy D., Black H.R. Importance of systolic blood pressure in older Americans // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 35. — P. 1021-1024.
58. Jamerson K.A. On behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension // *American College of Cardiology Scientific Sessions*. — March 31, 2008; Chicago, IL.
59. Jukema J.W., Zwinderman A.H., van Boven A.J., Reiber J.H.C. et al. Evidence for a synergistic effect of calcium channel blockers with lipid-lowering therapy in retarding progression of coronary atherosclerosis in symptomatic patients with normal to moderately raised cholesterol levels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1996. — Vol. 16. — P. 425-430.
60. Corrao G., Nicotra F., Parodi A. et al. Cardiovascular Protection by Initial and Subsequent Combination of Antihypertensive Drugs in Daily Life Practice // *Hypertension*. — 2011. — Vol. 58. — P. 566-572.
61. Julius S., Cohn J.N., Neutel J. et al. Antihypertensive utility of perindopril in a large, general practice-based clinical trial // *J. Clin. Hypertens.* — 2004. — Vol. 6. — P. 10-17.
62. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 2022-2031.
63. Koren M.J., Hunninghake D.B. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44(9). — P. 1772-1779.
64. Krause T., Lovibond K., Caulfield M. et al. Management of hypertension: summary of NICE guidance // *BMJ*. — 2011. — Vol. 343. — P. 1-6 (d4891 doi: 10.1136/bmj.d4891).
65. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352(14). — P. 1425-1435.
66. Leibovitz E., Beniashvili M., Zimlichman R., Freiman A., Shargorodsky M., Gavish D. Treatment with amlodipine and atorvastatin have additive effect in improvement of arterial compliance in hypertensive hyperlipidemic patients // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16 (9, Pt. 1). — P. 715-718.
67. Lichtlen P.R., Hugenholtz P.G., Rafflenbeul W. et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). INTACT Group Investigators // *Lancet*. — 1990. — Vol. 335. — P. 1109-1113.
68. Lindgren P., Buxton M., Kahan T. et al. Amlodipine + atorvastatin is cost effective compared to atenolol + atorvastatin, amlodipine or atorvastatin alone: the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28 (Abstr. Suppl.). — P. 857.
69. 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 // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — P. 2157-2172.
70. Loaldi A., Polese A., Montorsi P. et al. Nifedipine prevents the progression of coronary atherosclerosis // *InPharma*. — 1989. — Vol. 705. — P. 13.
71. Lüscher T.F., Pieper M., Tendera M. et al. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30. — P. 1590-1597.
72. Ma G., Allen T., Cooper M. et al. Calcium channel blockers, either amlodipine or mibefradil, ameliorate renal injury in experimental diabetes // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66(3). — P. 1090-1098.
73. Martin-Ventura J., Munoz-Garcia B., Blanco-Colio L. et al. Treatment with amlodipine and atorvastatin has additive effect on blood and plaque inflammation in hypertensive patients with carotid atherosclerosis // *Kidney International*. — 2008. — Vol. 111. — P. S71-S74.
74. Marx A., Lichtenthal A., Milbredt C. et al. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lecanidipine on patients with concomitant diseases // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22, Suppl. 2. — S236.
75. Mason R.P., Walter M.F., Day C.A., Jacob R.F. Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96(5A). — P. 11F-23F.
76. Mason R.P. A rationale for combined therapy with a calcium channel blocker and a statin: evaluation of basic and clinical evidence // *Curr. Drug. Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.* — 2005. — Vol. 5(6). — P. 489-501.
77. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results // *BMJ*. — 1992. — Vol. 304(6824). — P. 405-412.
78. Messerli F.H., Bakris G.L., Ferrera D. et al. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial // *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). — 2006. — Vol. 8(8). — P. 571-581.
79. Mourad J.J., Waeber B., Zannad F. et al. Investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach // *J. Hypertens.* — 2004. — № 22. — 2379-2386.
80. Nakamura M., Sato K., Nagano M. Estimation of aortic systolic blood pressure in community-based screening: the relationship between clinical characteristics and peripheral to central blood pressure differences // *J. Hum. Hypertens.* — 2005. — Vol. 19. — P. 251-253.
81. National Center for Health Statistics. — Feb 24, 2008. — Accessed on Jan 10, 2009. — Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/>
82. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2004. — Vol. 292. — P. 2217-2225.
83. Nomura S., Inami N., Kimura Y. et al. Effect of nifedipine on adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Hum. Hypertens.* — 2007. — Vol. 21(1). — P. 38-44.
84. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group // *N. Engl. J.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1107-1114.

85. Pearson T.A., Laurora I., Chu H., Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160(4). — P. 459-467.
86. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2005. — Vol. 294(19). — P. 2437-2445.
87. Pettitt D., Karter A.J., Peng T.Y. et al. The impact of concurrent dyslipidemia and diabetes on hypertension management and goal attainment. Vancouver, Canada: Poster presentation at the 26th Annual Meeting of the Society of General Internal Medicine; 2003.
88. Pitt B., Byington R., Furberg C. et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 1503-1510.
89. Pontremoli R., Leoncini G., Parodi A. Use of nifedipine in the treatment of hypertension // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2005. — Vol. 3. — P. 43-50.
90. Poulter N.R., Chang C.L., Dahlöf B. et al. Evaluating the efficacy of the stepped-care anti-hypertensive strategies used in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial BP Lowering Arm (ASCOT) [abstract no. OS11/1] // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, Suppl. 1. — P. S10.
91. Preston R.A., Harvey P., Herfert O. et al. A randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacodynamic interaction of coadministered amlodipine and atorvastatin in 1660 patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the respond trial // *J. Clin. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 47(12). — P. 1555-1569.
92. Preston R.A., Harvey P., Herfert O. et al. Reduction in Framingham cardiovascular risk with concomitant treatment of hypertension/dyslipidemia with amlodipine/atorvastatin // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18. — P. A226.
93. Preston R.A., Sun F., Tarasenko L. Safety and tolerability of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with concomitant hypertension and dyslipidemia in the RESPOND study // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18. — P. A92-A93.
94. Rahman M., Pressel S., Davis B.R. et al. 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.* — 2005. — Vol. 165(8). — P. 936-946.
95. Robles N.R., Ocon J., Gomez Campder F. et al. Lercanidipine in chronic renal failure patients: The ZAFRA Study // *Ren. Fail.* — 2005. — Vol. 27. — P. 73-80.
96. Schroeder K., Fahey T., Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164(7). — P. 722-732.
97. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1149-1158.
98. Sharman J.E., Stowasser M., Fassett R.G., Marwick T.H., Franklin S.S. Central blood pressure measurement may improve risk stratification // *J. Hum. Hypertens.* — 2008. — Vol. 22. — P. 838-844.
99. SHEP Cooperative Research Group Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA.* — 1991. — Vol. 265. — P. 3255-3264.
100. Shepherd J., Barter P., Carmena R. et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29(6). — P. 1220-1226.
101. Simon A., Levenson J. Clinical use of nifedipine GITS in the treatment of hypertension: an overview // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2003. — Vol. 4(1). — P. 95-106.
102. Smith T.W.C.S., Tang S.S.K. et al. Clinical and economic consequences of single pill combination of amlodipine/atorvastatin compared with a two-pill regimen in hypertension patients with additional cardiovascular risk factors // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28 (Abstr. Suppl.). — P. 857.
103. 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.
104. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 549-559.
105. Taddei S., Ghiadoni L., Salvetti A. Current treatment of patients with hypertension: therapeutic implications of INSIGHT // *Drugs.* — 2003. — Vol. 63(14). — P. 1435-44.
106. Wald D., Law M., Morris J. et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials // *Am. J. Med.* — 2009. — Vol. 122. — P. 290-300.
107. Wald D.S., Morris J.K., Wald N.J. Randomized Polypill Crossover Trial in People Aged 50 and Over // *PLoS ONE.* — 2012. — 7(7). — e41297. doi:10.1371/journal.pone.0041297
108. 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.
109. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical values in the VALUE trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 2047-2049.
110. Wenzel R.R. Renal protection in hypertensive patients: selection of antihypertensive therapy // *Drugs.* — 2005. — Vol. 65, Suppl. 2. — P. 29-39.
111. Wide-Svensson D.H., Ingemarsson I., Lunell N.O. et al. Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study // *American journal of obstetrics and gynecology.* — 1995. — Vol. 173 (3 Pt. 1). — P. 872-878.
112. Wilkinson I., Franklin S., Hall I. et al. Pressure Amplification Explains Why Pulse Pressure is unrelated to risk in young subjects // *Hypertens.* — 2001. — Vol. 38. — P. 1461-1466.
113. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P., Beilin L.J., Brown M.A., Jennings G.L. et al. A comparison of outcomes with angiotensin-con-

verting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 583-592.

114. Zancetti A., Bond G., Henning M. et al. On behalf of ELSA investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2422-2427.

115. Zucchelli P., Zuccalà A., Borghi M. et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency // *Kidney Int.* — 1992. — Vol. 42(2). — P. 452-458.

116. Murphy S.A., Cannon C.P., Wiviott S.D., McCabe C.H., Braunwald E. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 2358-2362.

117. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2004. — Vol. 291(9). — P. 1071-1080.

Получено 29.11.13 □

Радченко А.Д.

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології

ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

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

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ДИГІДРОПІРИДИНОВИХ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ В ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЧАСТИНА 2

SOME ASPECTS OF DIHYDROPYRIDINE CALCIUM ANTAGONISTS USE IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION PART 2

Резюме. Ця стаття є другою частиною огляду літератури з використання антагоністів кальцію в лікуванні артеріальної гіпертензії. Розглядаються питання ефективності дигідропіридинових антагоністів кальцію в різних категорій пацієнтів та можливості комбінації їх з іншими класами антигіпертензивних та неантигіпертензивних препаратів.

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

Summary. This article is the second part of the review of the literature on the use of calcium antagonists in the treatment of hypertension. There were considered the questions on the efficacy of dihydropyridine calcium antagonists in various categories of patients and possibilities of their combination with other classes of antihypertensive and non-antihypertensive drugs.

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