

Дигидропиридиновые антагонисты кальция: осознанный выбор

О.Д.Остроумова^{1,2}, В.В.Викентьев¹, А.Г.Абросимов², Е.А.Смолярчук²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В статье приведены данные об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики дигидропиридиновых антагонистов кальция. Рассмотрена доказательная база амлодипина в лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. Проведено сравнение эффективности, безопасности и особенностей применения в особых клинических ситуациях отдельных представителей класса дигидропиридиновых антагонистов кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, стенокардия, атеросклероз, антагонисты кальция, амлодипин.

ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Викентьев В.В., Абросимов А.Г., Смолярчук Е.А. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: осознанный выбор. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 61–68.

Dihydropyridine calcium antagonists: conscious choice

[Review]

O.D.Ostroumova^{1,2}, V.V.Vikentev¹, A.G.Abrosimov², E.A.Smoliarchuk²

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia d. 8, str. 1

ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Vikentev V.V., Abrosimov A.G., Smoliarchuk E.A. Dihydropyridine calcium antagonists: conscious choice. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 61–68.

Abstract

This article contains information concerning the aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of dihydropyridine calcium antagonists. The authors have discussed the evidence-based amlodipine treatment of arterial hypertension, ischemic heart disease and chronic heart failure. The authors present the comparison of the efficacy, safety and application characteristics of the different dihydropyridine calcium antagonists that can be used in specific clinical cases.

Key words: arterial hypertension, angina, atherosclerosis, calcium antagonists, amlodipine.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с 1960-х годов, т.е. в течение более 50 лет, и в настоящее время они являются основными препаратами для лечения артериальной гипертензии (АГ), стабильной стенокардии, вазоспастической стенокардии [1–4]. С 1996 г. АК принято разделять на 3 поколения (табл. 1) на основании ряда фармакодинамических и фармакокинетических критериев, главными из которых являются [5, 6]:

1) продолжительность действия и, следовательно, частота приема доз. Продолжительность действия может быть обусловлена рядом факторов – периодом полувыведения из плазмы, скоростью связывания препарата с рецепторами, объемом распределения и др.;

2) частота и выраженность побочных эффектов, которые связаны с быстрой вазодилатацией. Это во многом зависит от времени, необходимого для достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови, соотношения между максимальной и минимальной концентрациями и особенностями связывания с рецепторами.

В настоящее время безопасными для длительной терапии считают лишь АК II и III поколений, которые отличаются длительным действием, благодаря которому их можно принимать 1 раз в сутки [4, 6]. Наиболее перспективными представляются АК III поколения, к которому в 1996 г. Т. Тоуа-Ока и W.Nayler [5] отнесли лишь амлодипин, вазоселективный препарат со сверхдлительным действием (см. табл. 1). В последующие годы появились другие АК III поколения – лацидипин, лерканидипин и, по мнению некоторых специалистов, манидипин. Однако из дигидропиридиновых АК III поколения эталонный и самый назначаемый именно амлодипин [4, 6]. Это стало возможным потому, что в многочисленных рандомизированных исследованиях установлены высокая эффективность и безопасность амлодипина при различных ССЗ в сравнении с пла-

цебо или другими антигипертензивными (АГП) или антиангинальными препаратами (табл. 2). Среди АК III поколения наибольшее число исследований посвящено изучению амлодипина, причем спектр его клинического применения много шире, чем у лацидипина, лерканидипина и манидипина, которые используются в основном для длительной терапии АГ. Все крупные рандомизированные исследования, в том числе цитируемые в настоящей статье, были проведены на оригинальном амлодипине (Норваск, «Пфайзер»); см. табл. 2.

Амлодипин является препаратом 1-го ряда в лечении АГ. Согласно российским и европейским рекомендациям по лечению АГ амлодипин является препаратом 1-го выбора при сочетании АГ и стенокардии, АГ и атеросклероза периферических сосудов (сонных артерий и артерий нижних конечностей), АГ и дислипидемии, у пожилых больных и пациентов с изолированной систолической гипертензией, при наличии метаболического синдрома, сахарного диабета (СД), гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) [1, 2].

Прежде всего амлодипин отличается мощным и стойким антигипертензивным эффектом, а это основная (хотя и не единственная) задача в лечении больных АГ. Так, в исследовании ТОМНС (Treatment of Mild Hypertension Study) в течение 4 лет амлодипин (Норваск) обеспечил более эффективный контроль систолического артериального давления (САД) в монотерапии по сравнению с хлорталидоном, ацебутололом, эналаприлом и доксазозином и более значительное снижение диастолического АД (ДАД), чем плацебо [7]. В других исследованиях также показано, что по антигипертензивной эффективности амлодипин сравним с диуретиками, β-адреноблокаторами (β-АБ), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и другими АК (лацидипин, нитрендипин, нифедипин ретард) или даже превосходит их [6]. При этом в исследовании ТОМНС у больных АГ, получавших амлодипин, риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО)

Таблица 1. Классификация АК, используемых для лечения АГ (по Т.Тоуа-Ока, W.Nayler, 1996, с добавлением лацидипина, лерканидипина и цилнидипина)

Группа (тканевая селективность)	I поколение	II поколение		III поколение
		Новые лекарственные формы (IIa)	Новые химические соединения (IIb)	
Дигидропиридины (артерии > сердце)	Нифедипин	Нифедипин GITS Исрадипин SRO Никардипин ER Нисолдипин ER Фелодипин ER	Бенидипин Исрадипин Манидипин Никардипин Нилвадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин Цилнидипин Манидипин*
Бензотиазепины (артерии = сердце)	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	
Фенилалкиламины (артерии < сердце)	Верапамил	Верапамил SR	Анипамил Галлопамил	

*В настоящее время манидипин после детальных исследований иногда рассматривается как АК III поколения. ER, SR, GITS и SRO – условные обозначения ретардных форм АК.

Таблица 2. Результаты основных клинических исследований амлодипина (Норваска)

Название исследования, число больных	Характеристика больных	Препараты сравнения	Основные результаты
CAPE (n=315)	ИБС со стабильной стенокардией напряжения	Амлодипин vs плацебо	Антиишемический – ↓ частоты эпизодов депрессии сегмента ST, ↓ количества болевых приступов и потребности в нитроглицерине
TOMHS (n=902)	Мягкая АГ	Хлорталидон vs ацебутолол vs амлодипин vs эналаприл vs доксазозин	Кардиопротективный (↓ массы миокарда ЛЖ) – наиболее выраженное ↓ массы миокарда ЛЖ в группах амлодипина и хлорталидона
PREVENT (n=825)	ИБС, подтвержденная данными коронарографии	Амлодипин vs плацебо	Ангиопротективный, антиатеросклеротический – ↓ числа операций реваскуляризации миокарда; ↓ толщины интима-медиа сонных артерий в сравнении с плацебо
ALLHAT (n=42 000)	АГ с 1 фактором риска ИБС и более	Хлорталидон vs амлодипин vs лизиноприл vs доксазозин	↓ ССР – ↓ общей смертности, частоты возникновения ИБС, мозгового инсульта в группе амлодипина, сравнимое с лизиноприлом и хлорталидоном
VALUE (n=15 245)	АГ с повышенным риском ССО	Амлодипин vs валсартан	↓ ССР – при сравнимом гипотензивном эффекте в группе амлодипина частота инсультов была ниже
CAMELOT (n=1991)	ИБС без АГ, подтвержденная данными коронарографии	Амлодипин vs эналаприл vs плацебо	Ангиопротективный – отсутствие прогрессирования атеросклероза в группе амлодипина, ↓ риска ССО наибольшее в группе амлодипина
ASCOT (n=19 257)	АГ	Амлодипин + периндоприл vs атенолол + бендрофлуметиазид	↓ ССР – ↓ частоты фатальных и нефатальных инсультов, нефатального ИМ, общих сердечно-сосудистых исходов и процедур реваскуляризации, общей смертности, частоты развития новых случаев СД и почечной недостаточности больше в группе «амлодипин + периндоприл»
PRAISE (n=1153)	ХСН ишемического или неишемического генеза с фракцией выброса ЛЖ	Амлодипин vs плацебо	↓ ССР – ↓ общего количества ССО на 9% и риска внезапной смерти на 16% в группе амлодипина

значительно снизился по сравнению с плацебо – в среднем на 23%, что иллюстрирует кардио- и церебропротективные эффекты амлодипина [7].

В сравнительном исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [8] со средним сроком наблюдения 4,9 года, которое завершили 33 357 пациентов, амлодипин (Норваск, «Пфайзер») по влиянию на частоту основных изучавшихся осложнений (смерть от ишемической болезни сердца – ИБС + нефатальный инфаркт миокарда – ИМ) не отличался от хлорталидона, а в плане профилактики инсульта был более эффективен, чем хлорталидон. Так, у пациентов в группе амлодипина частота инсульта была в среднем на 7% ниже (у женщин – на 16% ниже), чем у получавших хлорталидон.

В исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) [9], включавшем 19 257 пациентов, были выявлены снижение общей смертности на 11% ($p=0,0247$) и сердечно-сосудистой смертности на 24% ($p=0,0010$), а также снижение риска инсульта на 23% ($p=0,0003$) на фоне лечения амлодипином и ИАПФ по сравнению с терапией β-АБ и диуретиком. Первичная конечная точка при лечении амлодипином достигалась на 10% реже, чем

при лечении атенололом. АД в группе больных, которые получали терапию, основанную на использовании амлодипина, было в среднем на 2,7/1,9 мм рт. ст. ниже, чем в группе больных, которые получали терапию, основанную на использовании атенолола (различия между группами статистически достоверны).

В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [10] были включены 15 245 больных АГ старше 50 лет с дополнительными факторами риска (гиперхолестеринемия более 6,5 ммоль/л, креатинин сыворотки более 1,2 мг/дл, ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ, СД типа 2, ИБС или инсульт в анамнезе). Пациенты были рандомизированы на 2 группы, получающие в качестве основного препарата либо валсартан, либо амлодипин. Длительность наблюдения составила в среднем 4,2 года. Следует отметить, что стратегия лечения больных на основе амлодипина позволила быстрее добиваться лучшего контроля за уровнем АД, что считается одной из важнейших составляющих успешного лечения АГ. Гипотензивное действие амлодипина было более выраженным, особенно в первые 3 мес лечения: различия между группами в отношении САД были достоверными и составили 3,8 мм рт. ст.

Это незамедлительно сказалось на том, что в первые 3 мес были выявлены и достоверные различия между группами по первичной конечной точке в пользу амлодипина. В целом за весь период наблюдения первичная комбинированная конечная точка (внезапная сердечная смерть, фатальный ИМ, смерть во время или после коронарной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования, смерть вследствие сердечной недостаточности – СН, прогрессирование СН, требующее госпитализации, нефатальный ИМ или экстренные процедуры, выполнявшиеся для предупреждения ИМ) была зарегистрирована у 810 больных в группе применения валсартана и у 789 больных в группе пациентов, применявших амлодипин (соответственно у 10,6 и 10,4%, различия недостоверны). Частота инсультов была ниже в группе применения амлодипина. При этом в группе валсартана пропорция пациентов на монотерапии была существенно меньше, а число получавших максимальную дозу в комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) и другими АГП – больше, чем в группе амлодипина [10].

Особый интерес представляют результаты исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), в котором приняли участие более 11 тыс. больных [11–13]. В этом исследовании сравнивали эффективность и безопасность лечения двумя фиксированными комбинациями: блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) + диуретик ГХТ и блокатор РААС + АК амлодипин. Исследуемая популяция состояла из пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) 60 лет и старше и САД ≥ 160 мм рт. ст. либо получающих антигипертензивную терапию (АГТ) с признаками поражения сердечно-сосудистой системы, почек или других органов-мишеней. Также участвовали пациенты в возрасте от 55 до 59 лет при САД ≥ 160 мм рт. ст. и наличии двух и более признаков поражения сердечно-сосудистой системы, по-

чек или других органов-мишеней. В исследовании примерно 2/3 больных были в возрасте 65 лет и старше. Обращает на себя внимание тот факт, что около 60% пациентов, включенных в исследование, страдали СД, 50% – имели ожирение, у 23% – был ИМ в анамнезе, 13% – инсульт и около 36% пациентов, включенных в исследование, перенесли ранее процедуру реваскуляризации коронарных артерий. Исходное АД составило 145/80 мм рт. ст., и большинство пациентов (97%) уже получали АГТ, а 75% пациентов получали терапию свободными комбинациями 2 препаратов и более. Следовательно, состав участников исследования ACCOMPLISH соответствовал реальной клинической практике, в том числе и российской. Пациенты наблюдались в течение 6 мес от начала исследования и далее с промежутками в полгода в течение 3–5 лет.

По завершении исследования ACCOMPLISH был отмечен отличный контроль АД при применении обеих комбинаций препаратов с численным преимуществом в группе «блокатор РААС + амлодипин»: 75% пациентов достигли целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. по сравнению с 72% в группе «блокатор РААС + диуретик ГХТ» [12]. Среднее АД после завершения титрования доз препаратов составило 131,6/73,3 мм рт. ст. в группе «блокатор РААС + амлодипин» и 132,5/74,4 мм рт. ст. – в группе «блокатор РААС + диуретик ГХТ». Удовлетворительный контроль офисного АД (менее 140/90 мм рт. ст. на визите) имел место через 30 мес наблюдения у 81,7 и 78,5% пациентов (через 3 мес – у 75,4 и 72,4%) групп «блокатор РААС + амлодипин» и «блокатор РААС + ГХТ» соответственно.

Исследование было остановлено досрочно в связи с достоверными различиями по первичной конечной точке в пользу комбинации с амлодипином. Снижение абсолютного риска развития осложнений у больных, получавших комбинацию с амлодипином, составило 2,2%, а относительного риска – 19,6% по сравнению со вторым вариантом лечения (отноше-

НОРВАСК®
(АМЛОДИПИНА БЕЗИЛАТ)



ЧТО ИХ ОБЪЕДИНЯЕТ?



УВЕРЕННОСТЬ В ВЫБОРЕ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ



- Н** НАДЕЖНЫЙ
О ОРИГИНАЛЬНЫЙ АМЛОДИПИН
Р РАЗУМНАЯ ЦЕНА
В ВЫСОКОЭФФЕКТИВЕН В ЛЕЧЕНИИ
А АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ^{1, 2} И
С СТЕНОКАРДИИ³
К КАЧЕСТВО «ПФАЗЕР»

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата НОРВАСК®. Норваск® (амлодипин) – производное дигидропиридина, блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), оказывает гипотензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). **Показания к применению:** артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). Применяется как в монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными и гипотензивными средствами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая, тяжелый аортальный стеноз). Шок (включая кардиогенный). Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью применять у пациентов с печеночной недостаточностью, ХСН неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA, нестабильной стенокардией, аортальным стенозом, митральным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, острым инфарктом миокарда (и в течение 1 мес после), синдромом слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия), артериальной гипотензией, при одновременном применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4. Безопасность применения препарата Норваск® во время беременности не установлена, поэтому применение во время беременности возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного. При необходимости применения препарата Норваск® в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки. Начальная доза 5 мг, максимальная – 10 мг. Коррекции дозы пожилым пациентам и пациентам с печеночной недостаточностью и нарушенной функцией печени обычно не требуется. **Побочное действие:** при приеме препарата Норваск® наиболее часто встречаются следующие нежелательные явления: периферические отеки (лодыжек и стоп), сердцебиение, «приливы» крови к коже лица; головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, тошнота, боли в животе. **Срок годности:** 4 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. **Форма выпуска:** Таблетки по 5 и 10 мг. По 10 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. 3, 4 или 9 блистеров по 10 таблеток или 1 блистер по 14 таблеток с инструкцией по применению в картонной упаковке, на лицевой стороне которой с целью контроля первого вскрытия наносится перфорированная строчка. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.** Регистрационный номер: П N015567/01-160915.

Список литературы: 1. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results - JAMA, 1993; 270:713–724. 2. Levine C et al. Effect of Amlodipine on Systolic Blood Pressure. Clin Ther. 2003; 25:35–57. 3. Deanfield J.E. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). J Am Coll Cardiol. 1994 Nov 15; 24(6):1460–7.

ООО «Пфайзер»: 112317, Москва, Пресненская наб., 10. БЦ «Башня на Набережной» (блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizerprofi.ru



ние рисков – ОР 0,80, $p < 0,001$). Что касается вторичной сердечно-сосудистой «твердой» конечной точки, то в группе «блокатор РААС + амлодипин» отмечены 288 (5,0%) случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта, в то время как в группе «блокатор РААС + ГХТ» – 364 (6,3%) случая, что соответствует снижению абсолютного риска на 1,3%, а относительно – на 21,2% (ОР 0,79; $p = 0,002$). В группе «блокатор РААС + амлодипин» отмечено также достоверно меньшее число всех ИМ и процедур по реваскуляризации миокарда; достоверных различий в частоте проявлений застойной недостаточности кровообращения выявлено не было [11].

Более выраженное влияние комбинации блокатор РААС + амлодипин на клинически значимые конечные результаты лечения отмечались вне зависимости от наличия у пациентов СД без существенных особенностей у больных разного возраста и массы тела.

В последние годы огромное внимание привлечено к вариативности АД. Это обусловлено результатами исследования ASCOT. Исследование ASCOT является центральным исследованием, в котором выявлено влияние вариативности АД на риск инсульта и ИМ при АГ [9]. Было проанализировано влияние на риск инсульта и ИМ у больных АГ 3 видов вариативности АД: вариативности АД в рамках визита, суточной вариативности АД и вариативности АД между визитами (долгосрочная вариативность) [14]. Выявлено, что долгосрочная вариативность САД была сильным достоверным предиктором развития как инсульта, так и ИМ, не зависимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов. Долгосрочная вариативность (вариативность между визитами) ДАД также имела прогностическое значение, хотя и меньшее, чем вариативность САД [14]. Впервые в исследовании ASCOT было выявлено, что вариативность САД в рамках визита – достоверный предиктор развития инсульта и ИМ, хотя прогностическая значимость вариативности АД в рамках одного визита уступает прогностической ценности вариативности АД между визитами (долгосрочной вариативности АД) [14].

Учитывая огромную прогностическую значимость вариативности АД между визитами как самостоятельного фактора риска развития ССО, в последние годы изучено влияние разных АГП и их комбинаций на долгосрочную вариативность АД. В крупнейшем метаанализе (2010 г.) сравнивали в том числе эффект АГП (АК, непетлевых диуретиков, ИАПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II – БРА, β -АБ) на долгосрочную вариативность АД [15, 16]. Сравнивали, в частности, эффект монотерапии соответствующим классом АГП против плацебо. Только дигидропиридиновые АК и диуретики достоверно снижали вариативность САД между визитами по сравнению с плацебо, причем у дигидропиридиновых АК в отношении вариативности выявлен дозозависимый эффект. Сходное, хотя и менее выраженное, влияние разных классов АГП было выявлено и в отношении вариативности ДАД [15, 16]. При этом следует отметить, что подавляющее большинство исследований, включенных в метаанализ в отношении АК, было проведено с использованием амлодипина.

Представляет интерес тот факт, что стабильность антигипертензивного эффекта монотерапии амлодипином (Норваском) была выявлена еще в 1990-е годы в исследовании TOMHS [7]. В группе амлодипина у 83% больных АГ монотерапия оставалась эффективной в течение 4 лет, тогда как в группах диуретика и ИАПФ – 68%, β -АБ – 78%.

Однако в настоящее время все приоритеты в отношении лечения АГ отданы комбинированной АГТ [1, 2]. В этой связи гораздо больший интерес представляет оценка влияния разных комбинаций АГП на долгосрочную (visit-to-visit) вариативность АД. В цитируемом выше метаанализе оценивали также и эффект добавления АГП «В» к ранее назначенным любым другим антигипертензивным лекарственным средствам. Обнаружено, что только добавление АК к другим АГП обеспечивает значительное и достоверное снижение вариатив-

ности САД [16, 17]. Добавление других классов АГП (непетлевые диуретики, ИАПФ, БРА, β -АБ) достоверного влияния на вариативность САД не оказывало [16, 17]. Результаты этих же исследований были проанализированы по-другому. Теперь оценивали препарат «А»: изменится или не изменится вариативность САД при добавлении к нему любых других АГП. Выявлено, что добавление любых других классов АГП (диуретиков, β -АБ, ИАПФ, БРА) к АК не приводит к снижению вариативности САД между визитами (ОР – 1,06; 0,83–1,34; $p = 0,6469$) [16, 17]. И в этой части метаанализа практически во всех включенных исследованиях как компонент комбинированной терапии использовался амлодипин. Следует подчеркнуть, что амлодипин является универсальным препаратом для комбинированной АГТ: он входит в состав рациональных комбинаций с ИАПФ, БРА, β -АБ и диуретиками [1, 2].

Влияние суточной вариативности как САД, так и ДАД на риск сердечно-сосудистых событий широко изучалось в 1990–2000-е годы, когда и была выявлена значимость повышенной вариативности АД как в дневные, так и в ночные часы на риск развития инсульта при АГ. В 2007 г. опубликована работа, в которой среди прочих факторов риска оценивали и влияние вариативности АД в течение суток на риск развития осложнений АГ. Обнаружено, что вариативность (стандартное отклонение – SD) среднедневного САД и ДАД, средненочного САД является независимым предиктором развития как коронарных, так и цереброваскулярных событий [18]. Вариативность (SD) средненочного ДАД была независимым предиктором развития коронарных, но не цереброваскулярных осложнений [18]. Важное значение вариативности САД по суточному мониторингованию АД как предиктора инсульта и ИМ выявлено и в исследовании ASCOT, хотя она (вариативность САД в течение суток) также оказалась менее значимой, чем долгосрочная вариативность АД [14].

В ряде исследований доказано, что амлодипин достоверно снижает вариативность АД в течение суток. В этом аспекте центральным, безусловно, является двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование X-CELLENT (NatriX SR versus CandEartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) [19]. В нем оценивали эффективность фиксированных доз диуретика индапамида SR, БРА кандесартана и АК амлодипина у больных АГ без поражения органов-мишеней. Всего в исследование были включены 2418 пациентов с АГ, длительность лечения составила 3 мес. Средний возраст пациентов был около 60 лет, и по своим демографическим характеристикам 4 сравниваемые группы не различались между собой. Сравнение антигипертензивной эффективности показало практически одинаковую способность индапамида SR, кандесартана и амлодипина снижать САД, в том числе по данным суточного мониторингования АД. Однако суточную вариативность достоверно снижали только 2 препарата – амлодипин и индапамид ретард, причем амлодипин – в большей степени [19].

Также большое внимание уделяется способности АГП снижать уровень АД в ранние утренние часы. Ранние утренние часы ассоциируются с повышенным риском ССО, цереброваскулярных осложнений, а также внезапной смерти [20–22]. Между 6:00 и 12:00 по сравнению с другим временем суток на 40% повышается относительный риск ИМ, 29% – риск внезапной сердечной смерти, 49% – относительный риск инсульта [20]. Именно с избыточным утренним повышением АД во многом связывают более чем 3-кратный риск возникновения ИМ, нарушения ритма сердца и внезапной смерти больных с ССЗ в первые часы после пробуждения и подъема с постели [21]. По мнению N.Kaplan [22], использование показателя величины утреннего подъема АД с целью контроля эффективности АГТ может позволить значительно снизить риск кардиальных и цереброваскулярных осложнений. Поэтому влияние АГТ на утренний подъем АД тщательно изучается. На сегодняшний день представляется, что предпочтительно применение таких АГП, длительность действия которых превышает 24 ч. Одним

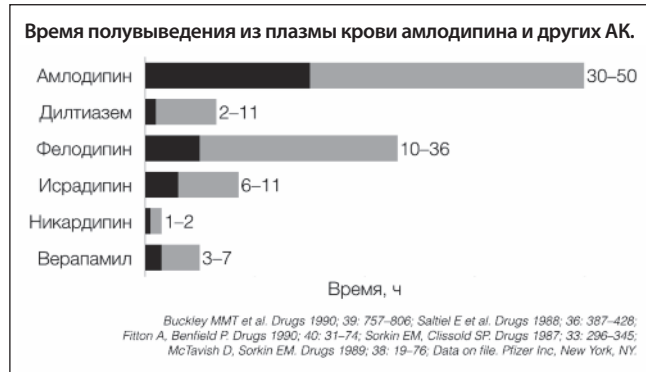
из них является амлодипин [4, 6]. Это обусловлено особенностями его фармакокинетики: период полувыведения амлодипина в плазме крови значительно больше, чем у других АК, и колеблется от 35 до 52 ч, что связано с медленной скоростью его биотрансформации в печени (см. рисунок). Период полувыведения амлодипина удлиняется с возрастом и при наличии АГ. Поэтому амлодипин может считаться АК 1-го ряда для длительной терапии больных АГ и/или стабильной стенокардией напряжения, у которых выявляют повышение АД в утренние часы [4, 6].

Важное клиническое значение имеет то обстоятельство, что выраженность антигипертензивного действия амлодипина, как, впрочем, и других АК, не зависит от пола, возраста и расы больных, массы тела и потребления поваренной соли с пищей [4, 6]. Ни всасываемость, ни биодоступность амлодипина не изменяются при его совместном приеме с пищей, поэтому пациент может принимать препарат как до, так и после еды, что особенно важно для больных с сопутствующей патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Амлодипин как минимум нейтрален в отношении углеводного обмена [4, 6] и в этом плане имеет преимущества перед диуретиками. Так, в исследовании ALLHAT СД при лечении амлодипином развивался достоверно реже, чем при лечении хлорталидоном (9,8% против 11,6%) [8]. В исследовании ASCOT в группе «амлодипин + ИАПФ» частота новых случаев СД была на 30% меньше, чем в группе «атенолол + тиазидный диуретик» (различия между группами статистически достоверны, $p < 0,0001$) [9]. Это означает, что у больных АГ, особенно при наличии нарушений углеводного обмена, метаболического синдрома, для длительной терапии АГ предпочтительнее использовать АК (амлодипин), а не диуретики.

Имеются убедительные данные и об эффективности амлодипина у больных СД. Преимущества включения амлодипина в комплексную схему лечения больных СД для снижения ССР были продемонстрированы в субанализе исследования ADVANCE (the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation trial), в которое были включены 11 140 пациентов с СД типа 2 и АГ [23]. В одной группе пациенты получали фиксированную комбинацию периндоприл + индапамид, больным второй группы к ней добавляли амлодипин. По результатам субанализа выявлено значительно более выраженное снижение общей смертности (на 28%) и частоты макрососудистых событий (на 12%) в группе пациентов, получавших амлодипин в составе тройной АГТ, по сравнению с 5 и 6% соответственно в группе без добавления амлодипина [23].

Согласно результатам исследования ACCOMPLISH [11, 24] комбинация ИАПФ с амлодипином является приоритетной в лечении больных АГ высокого риска, в том числе и с наличием поражения почек. В этом исследовании у 11 506 больных АГ высокого риска (у 60% больных имел место СД) было выполнено прямое сравнение нефропротективных эффектов 2 фиксированных комбинаций блокаторов РААС + дигидропиридиновый АК амлодипин и блокатор РААС + тиазидный диуретик ГХТ. Сравнительный анализ эффектов режимов терапии в отношении почечных исходов был предопределен протоколом исследования. Важно отметить, что статистическая сила исследования была в определенной мере снижена ввиду его досрочного прекращения в связи с достижением достоверных различий по первичной конечной точке. Кроме того, оценка функции почек основывалась преимущественно на динамике креатинина сыворотки, а не скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Прогрессирование хронической болезни (первичная конечная точка) было определено как удвоение сывороточного креатинина и развитие терминальной почечной недостаточности (расчетная СКФ по MDRD менее 15 мл/мин/1,73 м² или потребность в диализе). Исходная СКФ в популяции intention-to-treat была сопоставима: в группе «ИАПФ + амлодипин» – 79±21,2 мл/мин/1,73 м², «ИАПФ + ГХТ» – 79,0±21,5 мл/мин/1,73 м². Снижение АД и процент до-



стижения целевого АД был сопоставим (достоверно не различался) в обеих группах [11, 24].

Снижение СКФ в течение 2,9 года наблюдения было достоверно меньше в группе «блокатор РААС + амлодипин» ($-0,88 \pm 15,6$ мл/мин/1,73 м²), чем в группе сравнения ($-4,22 \pm 16,3$ мл/мин/1,73 м²; $p = 0,01$). У пациентов с исходной хронической болезнью почек различия в снижении СКФ носили такой же характер и составили $1,6 \pm 12,7$ мл/мин/1,73 м² и $-2,3 \pm 10,6$ мл/мин/1,73 м²; $p = 0,001$). При анализе intention-to-treat в группе, получавшей фиксированную комбинацию блокатор РААС + амлодипин, риск развития хронической болезни почек был на 48% ниже, чем в группе, получавшей блокатор РААС + ГХТ. В группе пациентов с исходной хронической болезнью почек частота диабетической нефропатии в группах «блокатор РААС + амлодипин» и «блокатор РААС + ГХТ» составила 59,7 и 58,1% соответственно [11, 24].

Следовательно, результаты исследования ACCOMPLISH показали, что использование комбинации блокатор РААС + дигидропиридиновый АК амлодипин может в большей степени замедлять прогрессирование снижения функции почек у больных АГ высокого риска, в том числе с СД и диабетической нефропатией, чем комбинация блокатор РААС + ГХТ.

В исследовании ALLHAT [8] продемонстрировано, что у пациентов, получавших амлодипин, угол наклона кривой изменений уровней реципрокного креатинина во времени (отражающий скорость снижения функции почек) был значительно меньшим по сравнению с таковым у пациентов, получавших хлорталидон и лизиноприл. Кроме того, отмечено, что уровни клиренса креатинина, сравнимые между группами в начале исследования, при его завершении оказались значительно выше у пациентов, получавших амлодипин (75,1 мл/мин), по сравнению с аналогичными для больных, получавших хлорталидон (70 мл/мин) и лизиноприл (70,7 мл/мин) [8].

Нефропротективные эффекты амлодипина обусловлены в том числе и особенностями его фармакокинетики: единственный путь элиминации амлодипина из организма – метаболизм в печени с образованием по меньшей мере 10 неактивных метаболитов, которые выводятся почками [4, 6]. Поэтому у больных с хронической болезнью почек амлодипин может быть использован без опасений.

Основные параметры фармакокинетики амлодипина незначительно изменяются у больных с почечной недостаточностью. Это обеспечивает его безопасное использование у больных пожилого и старческого возраста, у которых часто имеется та или иная степень дисфункции почек [4, 6].

Доказательная база амлодипина в отношении снижения ССР у больных с ИБС не менее внушительна. Так, в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis) [25] сравнивали эффекты ИАПФ (эналаприла) и амлодипина под контролем плацебо у пациентов с ИБС и нормальным уровнем АД. В это исследование были включены почти 2 тыс. пациентов с ангиографически верифицированной ИБС (по меньшей мере с одним визуально определяемым стенозом более 20%), длительность периода

наблюдения составляла 24 мес. Сердечно-сосудистые события развились у 23,1% пациентов в группе плацебо, у 16,6% больных, получавших амлодипин (ОР 0,69; 95% доверительный интервал – ДИ 0,54–0,88; $p=0,003$), и у 20,2% пациентов, получавших эналаприл (ОР 0,85; 95% ДИ 0,67–1,07; $p=0,16$). При внутрисосудистом ультразвуковом исследовании выявлена тенденция к снижению прогрессирования атеросклероза в группе с применением амлодипина по сравнению с группой плацебо ($p=0,12$). При приеме амлодипина необходимость в реваскуляризации уменьшилась на 27,4%, снизились частота госпитализации по поводу стенокардии (на 42,2%) и частота нефатального ИМ (на 26%), а также частота инсульта или транзиторная недостаточность мозгового кровообращения (на 50,4%). Сделан вывод, что назначение амлодипина пациентам с ИБС и нормальным АД приводило к снижению частоты ССО. При приеме эналаприла наблюдался менее выраженный и статистически не столь значимый эффект. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование продемонстрировало замедление прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов при приеме амлодипина.

В двойном слепом многоцентровом рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) [26], в котором приняли участие 825 пациентов с верифицированной ИБС, отмечено выраженное положительное влияние амлодипина в дозе 5–10 мг на прогрессирование атеросклероза в сонных артериях: в группе амлодипина наблюдалась регрессия толщины комплекса интима–медиа на 0,046 мм, а в группе контроля – утолщение на 0,011 мм. Также выявлены уменьшение числа госпитализаций, обусловленных нестабильной стенокардией и хронической СН – ХСН, и уменьшение числа операций реваскуляризации миокарда вне зависимости от применения липидснижающей терапии.

Целью двойного слепого проспективного исследования CAPARES (the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study) [27] была оценка влияния амлодипина на частоту рестенозов и клинических событий у больных с ИБС. Пациентам со стабильной стенокардией ($n=635$) выполнено чрескожное коронарное вмешательство – транслюминальная коронарная ангиопластика. Терапию амлодипином (начальная суточная доза 5 мг с последующим ее повышением до 10 мг) начинали за 2 нед до процедуры и продолжали 4 мес. Частота клинических исходов была достоверно ниже в группе амлодипина. Комбинация таких клинических событий, как смерть, ИМ или повторные реваскуляризации, встречалась в 9,4% случаев у больных, получавших амлодипин, против 14,5% случаев в группе плацебо (ОР 0,65, 95% ДИ 0,43–0,99; $p=0,049$). Необходимость в повторных транслюминальных коронарных ангиопластиках составила 3,1% в группе амлодипина и 7,3% в группе плацебо (ОР 0,45, 95% ДИ 0,22–0,91; $p=0,02$).

В многоцентровое исследование CAPE (the Circaian Antiischemia Program in Europe study) включали пациентов с наличием как минимум 4 эпизодов ишемии по данным 48-часового мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) с общей длительностью ишемии более 20 мин [28]. Амлодипин значительно снижал частоту эпизодов депрессии сегмента ST и общее время ишемии (по данным ЭКГ), а также частоту болевых эпизодов ишемии и кратность дополнительного применения короткодействующих нитратов [28].

Наконец, эффективность и безопасность амлодипина была изучена при ХСН. В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) [29] были включены 1153 пациента с фракцией выброса менее 30% и ХСН ишемического и неишемического генеза. По сравнению с плацебо в группе амлодипина отмечено снижение (!) общего числа ССО на 9%, риска внезапной смерти – 16% (хотя эти различия были статистически недостоверны). Анализ в подгруппах показал, что при ХСН ишемической этиологии различий не наблюдалось, а столь выраженное снижение смертности и госпитали-

заций относится к ХСН при кардиомиопатии неишемической этиологии, достигая 31% для комбинированной конечной точки и 46% – для смерти от всех причин.

Таким образом, обзор даже основных рандомизированных клинических исследований амлодипина позволяет понять, почему именно этот представитель дигидропиридиновых АК стал настоящим лидером своего класса.

Из других представителей класса безусловного внимания заслуживает нифедипин GITS, который был изучен в ряде крупных рандомизированных исследований. Однако его доказательная база все же существенно уступает таковой у амлодипина. При этом был проведен специальный метаанализ [30], в котором оценивали эффективность применения амлодипина и нифедипина GITS. Показано, что у пациентов, получавших амлодипин, общая сердечно-сосудистая летальность, частота развития острого ИМ и прогрессирования ИБС были значительно ниже аналогичных показателей для других АК. Кроме того, нифедипин GITS является представителем II поколения дигидропиридиновых АК и имеет относительные противопоказания к применению (тахикардии, ХСН), которые у амлодипина отсутствуют [1, 2].

Еще один представитель дигидропиридиновых АК II поколения – фелодипин. Его антигипертензивная эффективность была продемонстрирована в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) [31]. Однако это исследование преследовало совсем другую цель – определить оптимальный уровень ДАД для снижения ССР [31]. Также заслуживает внимания исследование FEVER [32, 33] – контролируемое клиническое исследование, включавшее 9800 больных АГ в возрасте 50–79 лет, имевших 1 фактор и более ССР или ССЗ, у которых в течение 6 нед, несмотря на предшествующую АГТ (ГХТ 12,5 мг/сут), АД оставалось на уровне 140–180/90–100 мм рт. ст. Эти пациенты были рандомизированы к приему комбинации фелодипина с ГХТ или плацебо (представители этой группы продолжали получать ГХТ). Продолжительность наблюдения составила 40 мес. Различие между достигнутым в 2 группах АД составило 4,2/2,1 мм рт. ст. (в пользу фелодипина). По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у получавших фелодипин было достигнуто снижение частоты смертельного и несмертельного мозгового инсульта на 27% ($p=0,001$), всех ССО – на 27% ($p<0,001$), смерти от любой причины – на 31% ($p=0,006$) [32, 33].

Данный представитель класса АК также имеет доказанный антиатеросклеротический эффект. Так, в исследовании FAPS [34] приняли участие 180 больных в возрасте 40–69 лет с дислипидемией IIa типа, в том числе и с наличием ССЗ. Все пациенты получали терапию статинами, к которым после рандомизации добавляли либо фелодипин, либо плацебо, период наблюдения составил 2 года. По результатам определения коронарного кальция показана эффективность добавления фелодипина к статину в плане торможения прогрессирования атеросклеротического процесса [15]. Однако в силу малой выборки больных в этом исследовании влияние фелодипина на конечные точки (сердечно-сосудистые события и смертность) не оценивали.

Центральным исследованием, свидетельствующим в пользу обоснованности рассмотрения использования фелодипина в качестве самостоятельного компонента нефропротективной стратегии, является исследование NEPHROS [21]. Однако в него были включены всего 158 пациентов с недиабетическими хроническими заболеваниями почек и неконтролируемой АГ (ДАД>95 мм рт. ст.), которые были рандомизированы к приему рамиприла, фелодипина и их комбинации. Во всех группах в качестве целевого рассматривали величины ДАД<90 мм рт. ст. Средняя продолжительность наблюдения составила 24 мес. Достигнута степень снижения САД и ДАД во всех 3 группах была примерно одинаковой. При этом нефропротективный эффект фелодипина был сопоставим с таковым у рамиприла. Замедление прогрессирования почечной дисфункции было сопоставимым в группах рамиприла и фелодипина (–4,7 мл/мин в год на рамиприле и –4,8 мл/мин в год на фело-

дипине) [21]. Не подвергая сомнению наличие нефропротективного эффекта у фелодипина, все-таки его следует рассматривать как компонент в составе комбинированной терапии с блокатором РААС. Однако следует напомнить, что исследование с амлодипином (в составе фиксированной комбинации) ACCOMPLISH [11, 24], которое выявило его преимущества над ГХТ именно по почечным событиям, включало 11 506 (!) больных АГ высокого риска.

Так же как и нифедипин GITS, фелодипин имеет относительные противопоказания (тахикардии и ХСН), в отличие от представителей III поколения дигидропиридиновых АК, к которым относится и амлодипин [1, 2]. Отсутствие рефлекторной тахикардии отличает амлодипин от нифедипина, фелодипина, а также от исрадипина, никардипина и нитрендипина [1–4].

Амлодипин имеет еще одно очень важное клиническое преимущество перед нифедипином и фелодипином – сверхдлительное действие (более 24 ч) в связи с самым большим периодом полувыведения в классе дигидропиридиновых АК (см. рисунок), что позволяет амлодипину более надежно контролировать АД в ранние утренние часы, а также в случае несвоевременного приема пациентом очередной дозы препарата [4].

Данные о частоте отеков в сравнительных исследованиях фелодипина и амлодипина противоречивы. Так, R.Schaefer и соавт. [36] оценили частоту возникновения отеков при применении фелодипина (стартовая доза 2,5 мг/сут) или амлодипина (стартовая доза 5 мг/сут) у пожилых пациентов с АГ с возможностью титрации дозы при недостаточном снижении целевого АД. Авторы сообщают, что отеки лодыжек реже возникали при приеме фелодипина, чем амлодипина. В то же время V.Cheung и соавт. [37], также сравнивая частоту отеков на фоне этих 2 дигидропиридиновых АК, приводят данные о том, что частота отеков на фоне лечения амлодипином была в 2 раза ниже, чем на фоне терапии фелодипином.

Лерканидипин является представителем III поколения дигидропиридиновых АК [4, 5]. Он, так же как и амлодипин, может применяться у больных с тахикардиями и ХСН [1, 2], однако его безопасность у больных с ХСН не изучалась в крупных рандомизированных исследованиях, подобных исследованию PRAISE [29] с амлодипином. Лерканидипин, так же как и амлодипин, действует даже более 24 ч, что имеет важное значение в клинической практике в плане контроля АД в ранние утренние часы и в случае несвоевременного приема препарата. Крупных рандомизированных клинических исследований не проводилось.

Особого внимания заслуживает наличие у лерканидипина нефропротективных свойств, верифицированных в 2 исследованиях с использованием суррогатных конечных точек [38, 39]. В исследовании DIAL [38] изучали влияние лерканидипина по сравнению с рамиприлом на уровень экскреции альбумина у 120 пациентов с СД и АГ. Были сделаны выводы о том, что лечение лерканидипином не ухудшает протеинурию у пациентов с микроальбуминурией и СД типа 2 с АГ и что влияние лерканидипина на уровень протеинурии сопоставимо с таковым у рамиприла. В исследовании ZAFRA [39] лерканидипин назначался 175 пациентам с хроническим заболеванием почек (клиренс креатинина менее 70 мл/мин), у которых не было достигнуто целевое АД, несмотря на прием ИАПФ или БРА, добавление к терапии лерканидипина обеспечило существенное снижение АД и достоверное увеличение клиренса креатинина. Эти исследования имеют важное значение, однако требуются дальнейшие исследования с жесткими конечными точками, позволяющими оценить влияние на прогноз.

Литературные данные свидетельствуют о меньшей частоте отеков при применении лерканидипина [40, 41]. Так, S.Borghì и соавт. [40] сообщили о значительном уменьшении частоты и выраженности побочных эффектов у больных АГ, получивших другие дигидропиридиновые АК, при замене на лерканидипин. Литературные данные о сравнительной частоте отеков на фоне лерканидипина и амлодипина неоднозначны [41–43]. В исследовании COHORT [41], в котором участвовали 828 пожилых больных АГ, частота отеков нижних конечностей была достоверно ниже в группе лерканидипина. Имеется исследование [42], в котором участвовали женщины в постменопаузе. При использовании максимальной дозы препаратов 20 мг лерканидипина и 10 мг амлодипина (эквивалентные дозы) частота отеков на лерканидипине была меньше, однако на начальной дозе 5 мг амлодипина и 10 мг лерканидипина этот побочный эффект был выражен одинаково. Есть небольшое сравнительное исследование, где была выявлена одинаково хорошая переносимость амлодипина и лерканидипина, в том числе в плане частоты развития отека лодыжек [43].

Таким образом, амлодипин на сегодняшний день – безусловный лидер класса дигидропиридиновых АК. Доказательная база амлодипина по своей мощности не имеет равных среди АГП. Поэтому амлодипин сегодня – это основа лечения АГ и/или ИБС (как в моно-, так и в составе любой комбинированной терапии), особенно у больных с сочетанной патологией.

Литература/References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 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). *J Hypertension* 2013; 31: 1281–357.
- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиолог. вестн. 2015; 1: 3–30. / Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. *Kardiolog. vestn.* 2015; 1: 3–30. [in Russian]
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H et al; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003.
- Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (11): 113–7. / Kukes V.G., Ostroumova O.D., Starodubtsev A.K. Antagonisty kal'tsija: sovremennye aspekty primeneniia v kardiologii. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (11): 113–7. [in Russian]
- Toyo-Oka T, Nayler WG. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press* 1996; 5: 206–8.
- Преображенский Д.В., Носенко Н.С., Некрасова Н.И. и др. Антагонист кальция третьего поколения амлодипин: особенности клинической фармакологии и спектр терапевтического применения. *Рус. мед. журн.* 2011; 14: 884–90. / Preobrazhenskii D.V., Nosenko N.S., Nekrasova N.I. i dr. Antagonist kal'tsija tret'ego pokoleniia amlodipin: osobennosti klinicheskoi farmakologii i spektr terapevticheskogo primeneniia. *Rus. med. zhurn.* 2011; 14: 884–90. [in Russian]
- Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. *Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. JAMA* 1993; 270 (6): 713–24.
- 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; 288: 2988–97.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363 (9426): 2022–31.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al, for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
- Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B et al; ACCOMPLISH Investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press* 2007; 16: 80–6.
- Weber MA, Bakris GL, Jamerson K et al; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *JACC* 2010; 56 (1): 77–85.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
- Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906–15.
- Rothwell PM, Webb AJS. Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability: A Systematic Review. *Stroke* 2011; 42: 2860–5.
- Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 154–61.
- London G, Asmar R, Schmieder R, Calvo C. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients in isolated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17 (5): 183A.
- Peixoto AJ, White WB. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. *Kidney Int* 2007; 71 (9): 855–60.

20. Willich SN. Circadian variation and triggering of cardiovascular events. *Vasc Med* 1999; 4: 41–9.
21. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M et al. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992; 70: 65–8.
22. Kaplan NM. Morning surge in blood pressure. *Circulation* 2003; 107: 1347.
23. Chalmers J, Arima H, Woodward M et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension* 2014; 63: 259–64.
24. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR et al; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173–81.
25. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al, for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–26.
26. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102 (13): 1503–10.
27. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K et al. Restenosis and Clinical Outcome in Patients Treated With Amlodipine After Angioplasty: Results From the Coronary Artery Plasty Amlodipine REstenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (3): 592–9.
28. Deanfield JE, Jean-Marie RG, Detry J-MRG et al. For the CAPE study group. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994; 24 (6): 1460–7.
29. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK et al. For the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107–14.
30. Kloner RA, Vetrovec GW, Materson BJ, Levenstein M. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1998; 81 (2): 163–9.
31. Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. *J Hypertens Suppl* 1999; 17 (1): S9–13.
32. Liu L, Zhang Y, Liu G; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23 (12): 2157–72.
33. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A; FEVER Study Group. Effects of individual risk factors on the residual risk of cardiovascular events in a population of treated Chinese patients with hypertension: data from the Felodipine Event Reduction (FEVER) study. *J Hypertens* 2010; 28 (10): 2016–25.
34. Wong ND, Teng W, Abrahamson D et al. Noninvasive tracking of coronary atherosclerosis by electron beam computed tomography: Rationale and design of the Felodipine Atherosclerosis Prevention Study (FAPS). *Am J Cardiol* 1995; 76 (17): 1239–42.
35. Кукес В.Т., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; с. 181–92. / Kukes V.G., Starodubtsev A.K. Klinicheskaia farmakologija i farmakoterapiia. M.: GEOTAR-Media, 2012; s. 181–92. [in Russian]
36. Schaefer RM, Aldons PM, Burgess ED et al. Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives: a randomised, double-blind study in 535 patients, focusing on vasodilatory adverse events. The International Study Group. *Int J Clin Pract* 1998; 52 (6): 381–6.
37. Cheung BMY, Lau Ch-P, Wu B-Zh. Amlodipine, Felodipine, and Isradipine in the Treatment of Chinese Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. *Clin Ther* 1998; 20 (6): 1159–69.
38. Vestra MD, Pozza G, Mosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259–66.
39. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1): 73–80.
40. Borghi C, Prandin MG, Dormi A et al. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability in dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients. *J Hypertension* 2000; 18 (Suppl. 2): S155–S156 (abstract).
41. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC et al; COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15 (11): 932–40.
42. Lund-Johansena P, Strandeb E, Helberg S et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertension* 2003; 21: 1003–10.
43. De Giorgio LA, Orlandini F, Malasoma P, Zappa A. Double-blind, crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Cur Ther Res* 1999; 60 (10): 511–20.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Викентьев Вячеслав Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: vvvikentiev@mail.ru

Абросимов Анатолий Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Смолярчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: smolyarchuk@mail.ru