

Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: эффективность и безопасность фелодипина

О.Д.Остроумова^{1,2}, Е.А.Смолярчук², И.И.Копченев¹

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

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье приведены классификация, механизмы действия и клинические эффекты применения антагонистов кальция. Рассмотрены преимущества дигидропиридиновых антагонистов кальция в определенных клинических ситуациях. Подробно продемонстрированы клиническая фармакология, результаты исследований по эффективности, безопасности и органопротекции представителя дигидропиридиновых антагонистов кальция фелодипина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, антагонисты кальция, фелодипин.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Копченев И.И. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: эффективность и безопасность фелодипина. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 23–29.

Dihydropyridine calcium channel blockers in the treatment of arterial hypertension: efficacy and safety of felodipine

O.D.Ostroumova^{1,2}, E.A.Smoliarchuk², I.I.Kopchenov¹

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University 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. 2.

The article presents the classification, mechanisms of action and clinical effects of calcium channel blockers application. We discussed the advantages dihydropyridine calcium channel blockers application in certain clinical situations. We demonstrated the clinical pharmacology in detail, the results of studies on the efficacy, safety and organ protection of dihydropyridine calcium channel blockers such as felodipine.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, calcium antagonists, felodipine.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Smoliarchuk E.A., Kopchenov I.I. Dihydropyridine calcium channel blockers in the treatment of arterial hypertension: efficacy and safety of felodipine. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 23–29.

Артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено как широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения РФ имеют повышенный уровень артериального давления – АД), так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда и инсульта, определяющих смертность в нашей стране. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», распространенность АГ среди населения за последние 10 лет составляет 39,5% [1]. При этом принимают антигипертензивные препараты (АГП) 59,4% больных АГ, из них эффективно лечатся только 21,5% [1].

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов АГП: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов 1-го типа к ангиотензину II, антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (β-АБ), диуретики [1, 2]. На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются [1, 2]:

- наличие у больного других факторов риска;
- поражения органов-мишеней;
- ассоциированные клинические состояния, сахарный диабет;
- сопутствующие заболевания, при которых необходимы назначения или ограничения применения АГП разных классов;
- предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты разных классов;
- вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам;

- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

При назначении любого из основных классов АГП есть свои за и против. В каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия разных классов АГП, обнаруженные при проведении рандомизированных исследований. Но очень часто даже представители одного класса имеют особые свойства, которые делают их назначение более обоснованным. Назначение того или иного АГП в качестве препарата первого выбора должно основываться на результатах больших клинических исследований, в которых доказаны высокая эффективность и безопасность применения именно этого препарата у пациентов с подобной клинической ситуацией.

Одним из основных классов АГП являются АК [1, 2]. Результаты некоторых метаанализов позволяют предполагать, что эти препараты могут быть несколько эффективнее для профилактики инсульта [3–5]. Однако остается неясным, с чем это может быть связано: со специфическим протективным влиянием на церебральный кровоток или с несколько лучшим или более равномерным контролем АД при лечении АК [6]. Во всех исследованиях, дизайн которых разрешал или рекомендовал одновременный прием диуретиков, β-АБ или ИАПФ [7–10], АК не уступали препаратам сравнения по эффективности профилактики сердечной недостаточности.

В соответствии с современной классификацией АК по своей химической структуре подразделяются на следующие группы [11]:

- производные фенилалкиламина (фенилалкиламины), или группа верапамила;
- производные бензодиазепина (бензодиазепины), или группа дилтиазема;

- производные дигидропиридина (дигидропиридины), или группа нифедипина;
- производные дифенилпиперазина (дифенилпиперазины), или группа циннаризина.

Ионы кальция постулают в кардиомиоцит через специфические потенциалзависимые кальциевые каналы, различают 6 их типов, однако наиболее важны для сердечно-сосудистой системы каналы L-типа [11]. В клинической практике используют исключительно препараты, положительное влияние которых обусловлено преимущественным ингибированием медленного тока кальция через L-тип кальциевых каналов в клеточной мембране. В основе механизма действия АК на молекулярном уровне лежит торможение входа ионов кальция внутрь клеток через цитоплазматические потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа, блокада которых приводит к нарушению входа ионов кальция через данные каналы в ответ на деполяризацию. Это приводит к тому, что под цитоплазматической мембраной не создается высоких концентраций кальция, в связи с чем он не высвобождается из саркоплазматического ретикулула, это значит, что в цитозоле концентрация кальция недостаточна для соединения с тропонином С и активации сокращения. Итогом является угнетение производными фенилалкиламина сократимости миокарда – отрицательный инотропный эффект. Блокада производными фенилалкиламина цитоплазматических кальциевых каналов L-типа синусового узла в итоге приводит к нарушению повышения концентрации кальция в цитозоле, следствием чего становится угнетение пейсмекерной активности синусового узла – отрицательный батмотропный эффект. Блокада производными фенилалкиламина цитоплазматических кальциевых каналов L-типа атрио-вентрикулярного узла приводит к угнетению проводимости в нем – отрицательный дромоторопный эффект. Молекулярный механизм отрицательного инотропного, батмотропного и дромоторопного эффектов производных бензодиазепина аналогичен [11]. Производные дигидропиридина практически не влияют на цитоплазматические потенциалзависимые кальциевые каналы миокарда и проводящей системы сердца. Производные дигидропиридина, так же как и производные фенилалкиламина и бензодиазепина, блокируют цитоплазматические кальциевые каналы L-типа гладкой мускулатуры сосудов, что приводит к нарушению входа ионов кальция через эти каналы в ответ на деполяризацию, таким образом, под цитоплазматической мембраной не создается высоких концентраций кальция, в связи с чем он не высвобождается из саркоплазматического ретикулула, а значит, в цитозоле недостаточно кальция для соединения с кальмодулином, не образуется комплекса кальций–кальмодулин, не активируется киназа легких цепей миозина, легкие цепи миозина не фосфорилируются, а значит, не происходит сокращение – сосуды, в том числе коронарные, расширяются [11].

Основными фармакологическими эффектами АК являются кардиодепрессивный и вазодилатирующий, выраженность которых зависит от степени тканевой вазоселективности [11]. Степень тканевой вазоселективности определяется различиями концентраций препаратов, необходимых для подавления медленных кальциевых каналов в гладкой мускулатуре сосудов и кардиомиоцитах. Так, у кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов одинаково выражена чувствительность к верапамилу (коэффициент вазоселективности – сосуды/миокард – равен 1), чувствительность кальциевых каналов гладкой мускулатуры сосудов к дигидропиридиновым АК выше и зависит от конкретного препарата (для нифедипина коэффициент вазоселективности равен 10–20, а для фелодипина – 80). Увеличение вазоселективности АК сопровождается, с одной стороны, более выраженным гипотензивным эффектом. Лекарственные средства с высокой вазоселектив-

ностью являются мощными периферическими вазодилататорами. С другой стороны, высокая селективность в отношении гладкой мускулатуры артериол (например, у фелодипина) приводит к тому, что препарат не оказывает прямого действия на сократимость миокарда и не влияет на функцию синусового узла и атриоventрикулярную проводимость, что в значительной степени минимизирует побочные эффекты [11].

Особенности фармакокинетики фелодипина

После приема внутрь фелодипин почти полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и подвергается интенсивному метаболизму при «первом прохождении» через печень. Связывание с белками плазмы (в основном с альбуминами) составляет около 99%. В небольших количествах проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Фелодипин интенсивно метаболизируется в печени, все известные его метаболиты не обладают фармакологической активностью. Метаболизм происходит при участии изоферментов CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7. Около 70% выводится почками в виде метаболитов и менее 0,5% – в неизменном виде; остальная часть – через кишечник. Период полувыведения в α-фазе составляет около 4 ч, в β-фазе – около 24 ч. Не кумулирует даже при длительном применении; при хронической почечной недостаточности наблюдается кумуляция неактивных метаболитов [1].

Экстракардиальные эффекты АК

Имеются экспериментальные и клинические данные о способности АК тормозить прогрессирование атеросклероза. Механизмы антиатеросклеротического эффекта заключаются, в том числе, в способности АК замедлять пролиферацию гладкомышечных клеток путем замедления высвобождения соответствующего фактора роста, ингибировать гиперплазию интимы сосудов, уменьшать адгезию моноцитов и способность макрофагов к захвату эфиров холестерина, оказывать антиоксидантное действие, ингибировать экспрессию гена редуктазы гидроксиметилглютарового кофермента А, оказывать благоприятный эффект на соотношение липопротеидов высокой плотности/липопротеидов низкой плотности, стабилизировать плазматическую мембрану, препятствующую проникновению свободного холестерина в стенку сосуда. Все это позволяет предполагать, что АК способны замедлять прогрессирование атерогенных поражений в сосудах [12–14]. Так, в исследовании FAPS (The Felodipine Atherosclerosis Prevention Study) [15] приняли участие 180 больных в возрасте 40–69 лет с дислипидемией IIa типа как с наличием сердечно-сосудистых заболеваний, так и без них (только с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний). 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].

Некоторые АК, прежде всего недигидропиридиновые, обладают нефропротективным действием [11]. Однако отдельные представители дигидропиридиновых АК, в частности фелодипин, также имеют нефропротективный эффект [11]. Так, специально проведенный анализ результатов исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment) [16] показал, что антигипертензивная терапия, включающая фелодипин, сохраняет свою эффективность с точки зрения достижения целевого диастолического АД (ДАД) и при уровне креатинина в крови более 1,5 мг/дл. Следует подчеркнуть также, что умеренная гиперкреатининемия в исследовании HOT была сопряжена с увеличением отно-

сительного риска сердечно-сосудистых осложнений в 1,58 раза ($p<0,001$), инсульта – в 1,5 ($p=0,011$); сердечно-сосудистая смертность возрастала в 1,8 раза ($p<0,001$), общая смертность – в 1,65.

Механизмом нефропротективного действия фелодипина у пациентов с хронической болезнью почек является возможность улучшения с его помощью внутривисцеральной гемодинамики и экскреторной функции почек. Так, A.Schmitz [17] в острой пробе (однократный прием фелодипина здоровыми испытуемыми) показал, что этот препарат достоверно снижает почечное сосудистое сопротивление и увеличивает экскрецию натрия. Способность снижать почечное сосудистое сопротивление сохраняется фелодипином и у пожилых больных, исходно имеющих более высокие значения данного показателя [18]. Повышению эффективности антигипертензивной терапии при хронической болезни почек может способствовать также и установленное у фелодипина выраженное натрийуретическое действие [19]. Продемонстрировано, что препарат сохраняет свой натрийуретический эффект и по-прежнему уменьшает почечное сосудистое сопротивление и у пациентов со стойким снижением клиренса эндогенного креатинина [20].

Центральным исследованием, свидетельствующим в пользу обоснованности рассмотрения использования фелодипина в качестве самостоятельного компонента нефропротективной стратегии, является Nephros [21]. В нем приняли участие 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. Оценку динамики почечного поражения проводили исходя из изменения величин альбуминурии, клиренса эндогенного креатинина и йогексола. Средняя продолжительность наблюдения составила 24 мес. Достигнутая степень снижения систолического АД (САД) и ДАД во всех трех группах была примерно одинаковой (-19/-14,5, -14,3/-15 и -13,5/-13,3 мм рт. ст. во всех группах соответственно). При этом нефропротективный эффект фелодипина был сопоставим с таковым у рамиприла. Замедление прогрессирования почечной дисфункции (замедление потери скорости клубочковой фильтрации – СКФ – до 3,2 мл/мин в год) было отмечено в группе комбинированной терапии, это было более эффективно, чем монотерапия отдельными препаратами (-4,7 мл/мин в год на рамиприле и -4,8 мл/мин в год на фелодипине) [21].

Иногда можно услышать о недостаточно выраженном нефропротективном действии фелодипина. При этом ссылаются на исследование REIN-2 [22]. Целью данного исследования было оценить преимущество двух стратегий контроля АД (интенсивного и обычного) на ренопротекцию. Таким образом, проводилась оценка не конкретного лекарственного препарата, а степени снижения АД на комби-

нированной терапии. В связи с этой целью был определен дизайн исследования, который разрешал применение комбинированной терапии в исследуемой и контрольной группах. Было разрешено титрование доз всех применяемых препаратов как в основной, так и в контрольной группах. Из особенностей дизайна исследования можно отметить, что пациенты принимали различные дозы фелодипина и рамиприла. Это говорит о том, что комбинации разных дозировок препаратов (2,5 мг рамиприла и 5 мг фелодипина; 5 мг рамиприла и 5 мг фелодипина; 2,5 мг рамиприла и 10 мг фелодипина; 5 мг рамиприла и 10 мг фелодипина) создает неравноценность воздействия препарата на организм пациента. В статье [22] по результатам исследования не приводятся данные, какие из этих комбинаций и в каком составе применялись в начале исследования и по его окончании. Важно, что при рандомизации включались больные с нормальным уровнем АД (137/84 мм рт. ст. в группе фелодипина и 136/84 мм рт. ст. в группе контроля). Более значимое снижение давления было продемонстрировано в группе принимавших рамиприл + фелодипин. Так как целью исследования не являлась оценка ренопротективного действия конкретных препаратов, пациенты получали ряд дополнительных препаратов. Так, в группе сравнения чаще получали дополнительную диуретическую, симпатолитическую терапию, недигидропиридиновые АК и другие, а в группе фелодипина чаще использовались β -АБ. Следует отметить, что 61% больных в группе контроля и 56% в группе фелодипина принимали препараты других классов. Таким образом, группы были неоднородны как по классам используемых препаратов, так и по принимаемым дозировкам, что, безусловно, оказало влияние на конечные результаты исследования. В выводах говорится, что в группе рамиприла и фелодипина у больных с недиабетической хронической нефропатией был более значимый контроль АД (лучшее снижение), чем при базовой терапии рамиприлом. Из сказанного можно сделать вывод, что, на основании данного исследования, фелодипин обладает значимым антигипертензивным действием. Оценка его дополнительного нефропротективного действия на фоне комбинированной терапии разнородных групп не была целью исследования и не представляется возможной из-за не соответствующего данному анализу дизайна и исходной разнородности групп терапии.

При трансплантации почек также возможно использование фелодипина с точки зрения профилактики и уменьшения выраженности нефротоксического действия ингибиторов кальциневрина, в том числе циклоспорина [23, 24]. S.Sorensen и соавт. [25] показали, что у реципиентов почечного трансплантата, получающих циклоспорин, фелодипин обуславливает увеличение СКФ, почечного плазматочка с одновременным снижением реабсорбции натрия в дистальных канальцах, что приводит к увеличению натрийуреза и диуреза. Эти, безусловно, положительные свойства фелодипина сохраняются и при назначении его в предоперационном периоде, предшествующем трансплантации по-

Максимальный потенциал альдостероновой блокады у фелодипина (адаптировано из [28])

Потенциал блокады минералокортикоидных рецепторов у разных дигидропиридиновых АК

Международное непатентованное название	Концентрация для IC50*, мкмоль/л \pm SE	Кратность дозировки, эффект от фелодипина, %
Нифедипин	0,71 \pm 0,08	~1/4=25
Лерканидипин	Нет данных	Нет данных
Амлодипин	7,40 \pm 1,73	~1/40=2,5
Никардипин	3,30 \pm 0,96	~1/19=5
Нитрендипин	0,45 \pm 0,08	~1/2,7=38
Фелодипин	0,17 \pm 0,03	1=100

*Блокирование 50% альдостероновой активности.

чек. У пациентов с исходно сохранной функцией почек, получающих циклоспорин по другим показаниям (например, для лечения кожных болезней), так проявляются эти положительные свойства [26]. Фелодипин способен продолжительно увеличивать СКФ и почечный плазмоток у пациентов, получающих циклоспорин [27]. Заслуживает особого внимания уникальная особенность фелодипина в классе АК – его способность селективно блокировать альдостероновые рецепторы, хотя, конечно, данный эффект в несколько раз слабее в сравнении с эплереноном [28, 29]. Этот механизм также определяет нефропротективные свойства фелодипина. Кроме того, наличие данного свойства дает фелодипину способность несколько уменьшать преднагрузку (тонус вен) и противодействовать активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы со всеми вытекающими последствиями: уменьшением отека лодыжек, задержки жидкости, дополнительным вазодилатирующим, антифибротическим, антиагрегантным эффектом, снижением дисфункции эндотелия, наличием нефропротективного и натрийуретического эффекта и т.д. Верапамил и дилтиазем не обладают данной способностью, эффекты других дигидропиридиновых АК значительно менее выражены (см. таблицу) [28, 29].

Имеются данные о благоприятном влиянии АК, в том числе дигидропиридиновых, на липидный спектр. Так, фелодипин снижает уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (-10–12%), повышает холестерин липопротеидов высокой плотности (+3–6%) [30].

АК обладают антиагрегантной активностью, особенно этот эффект выражен у дигидропиридинов. Полагают, что механизм антиагрегантного действия АК заключается в угнетении синтеза тромбосана А₂ и стимуляции синтеза эндотелием простациклина и эндотелиального релаксирующего фактора (оксид азота), которые обладают выраженными антиагрегантными свойствами и вызывают вазодилатацию [11]. У фелодипина этот эффект обусловлен также наличием уникальной способности блокировать альдостероновые рецепторы [28, 29].

Некоторые дигидропиридиновые АК, например фелодипин, проникают через гематоэнцефалический барьер, обеспечивая церебропротекцию [31–35]. Именно способность проникать через гематоэнцефалический барьер обуславливает церебропротективные свойства фелодипина, обеспечивает улучшение когнитивных функций, что особенно актуально у пожилых больных при развитии сосу-

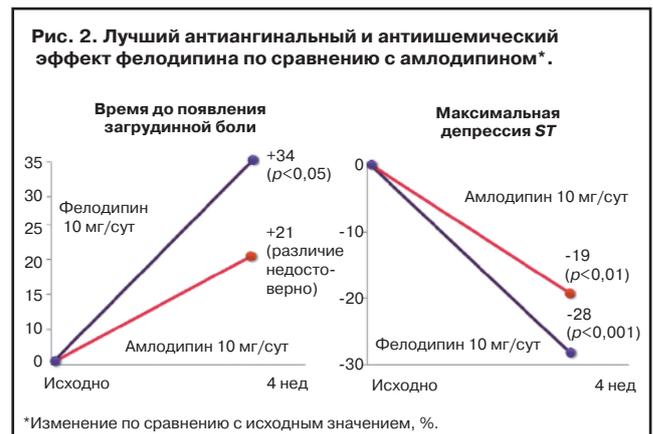
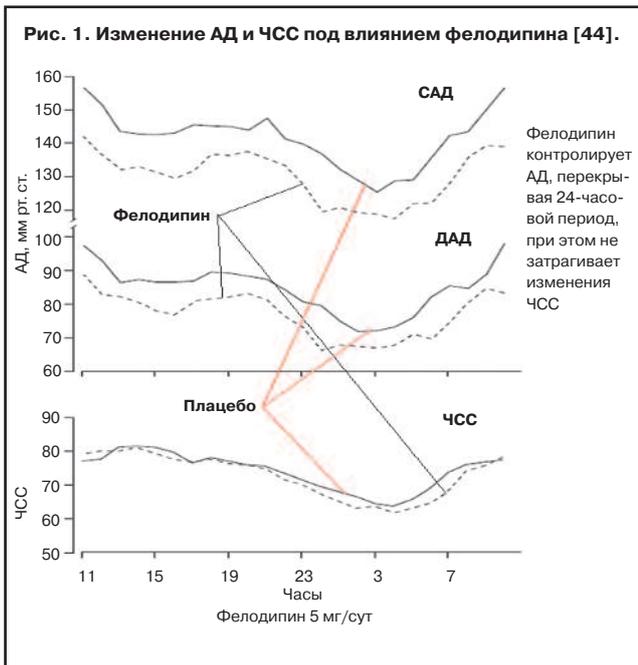
дистых когнитивных нарушений разной степени, а также болезни Альцгеймера [31, 33, 35]. Амлодипин, лерканидипин и дилтиазем не обладают способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, значительная артериодилатация на фоне действия АК с высокой вазоселективностью (в частности, фелодипина) усиливает приток крови к мозгу, что само по себе улучшает мозговой кровоток и противодействует ишемии [31–35].

Применение фелодипина позволяет уменьшать легочное сосудистое сопротивление, среднее давление в легочной артерии с одновременным увеличением сердечного выброса и ударного объема у больных легочной гипертензией, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких [42–44]. Эти данные позволяют назвать фелодипин перспективным препаратом для лечения как легочной, так и системной АГ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Применение АК при АГ и ишемической болезни сердца

АК являются препаратами первого ряда в лечении АГ. Помимо очень хорошего антигипертензивного эффекта они обладают рядом дополнительных свойств, которые очень важны при АГ, что было подробно разобрано выше. Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, как европейским, так и российским, АК имеют преимущества назначения у больных АГ пожилого возраста, при изолированной систолической гипертензии, наличии метаболического синдрома, сахарного диабета, гипертрофии миокарда левого желудочка, бессимптомного и симптомного атеросклероза, дислипидемии, стенокардии, у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. АК прекрасно сочетаются со всеми основными классами антигипертензивных препаратов (диуретиками, β-АБ и особенно ИАПФ и сартанами).

Эффективность дигидропиридиновых АК в лечении АГ в качестве препаратов 1-й линии доказана в целом ряде исследований, одним из самых крупных является FEVER [39, 40] – контролируемое клиническое исследование, включившее 9800 больных АГ в возрасте от 50 до 79 лет, имевших один и более сердечно-сосудистых факторов риска или сердечно-сосудистые заболевания, у которых в течение 6 нед несмотря на предшествующую антигипертензивную терапию (гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут) АД оставалось на уровне 140–180/90–100 мм рт. ст. Эти пациенты были рандомизированы к приему комбинации фелодипина с гидрохлоротиазидом или плацебо (представители этой группы продолжали получать гидрохлоротиазид). Продолжительность наблюдения составила 40 мес, каждые 3 мес пациенты обследовались врачом. Основной задачей исследования FEVER было сопоставление частоты мозгового инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений в двух группах. Согласно протоколу 9711 больных завер-



шили исследование; только 0,3% было потеряно для наблюдения. В группе получавших фелодипин АД снизилось в среднем со 154,2/91,0 до 137,3/82,5 мм рт. ст.; в группе принимавших плацебо со 154,4/91,3 до 142,5/85,0 мм рт. ст., различие между достигнутым в двух группах АД составило 4,2/2,1 мм рт. ст. По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у принимавших фелодипин было достигнуто снижение частоты смертельного и несмертельного мозгового инсульта на 27% ($p=0,001$), всех сердечно-сосудистых осложнений – на 27% ($p<0,001$), смерти от любой причины – на 31% ($p=0,006$) [39, 40]. Следовательно, ориентируясь на результаты исследования FEVER, можно сделать вывод о том, что применение фелодипина у больных АГ позволяет добиться дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и тогда, когда они получают тиазидный диуретик, остающийся одним из наиболее эффективных инструментов управления долгосрочным прогнозом.

Имеются данные, подтверждающие высокую эффективность фелодипина и в реальной клинической практике. Так, в мультицентровом исследовании, проведенном в 23 центрах первичного звена здравоохранения в Швеции [41], было установлено, что через 4 нед присоединение фелодипина в дозе 5, 10 или 20 мг/сут к метопрололу (100 мг/сут) позволяет добиться достоверно большего снижения АД и при этом отмечается хорошая переносимость.

Следует особо отметить, что в настоящее время необходимо использовать АГП, которые назначаются 1 раз в сутки и обеспечивают надежный контроль АД на протяжении суток по данным суточного мониторирования АД при однократном приеме [1, 2]. Возможность назначать АГП 1 раз в сутки отражает коэффициент Т/Р (коэффициент остаточного действия к пиковому): его значение должно быть более 50%. Для фелодипина он достигает 73 и 79% при САД и ДАД соответственно [42]. Способность данного АК контролировать АД в дневные и ночные часы продемонстрирована в ряде исследований [43, 44]. Так, E.Podjarny и соавт. [43] изучили эффективность фелодипина с помощью амбулаторного суточного мониторирования АД. Начальная доза препарата составила 5 мг/сут. Если офисное ДАД > 90 мм рт. ст. на 28-й день лечения, дозу фелодипина увеличивали до 10 мг/сут. Исходно и в конце исследования (84-й день приема фелодипина) всем больным выполняли 24-часовое мониторирование АД. К концу исследования АД снизилось с $158,0 \pm 15,0 / 101,0 \pm 8,4$ до $138,0 \pm 9,0 / 85,0 \pm 5,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). С ориентиром на результаты суточного мониторирования АД у 82% пациентов к концу исследования было достигнуто его снижение. При этом фелодипин не оказывал заметного влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС). R.Antonicelli и соавт. [44] также констатировали, что фелодипин контролирует АД, перекрывая 24-часовой период, при этом не затрагивая изменения ЧСС (рис. 1). Данные эффекты фелодипина отличают его от других дигидропиридиновых АК, в частности амлодипина [45]. Так, в исследовании V.Manzo и соавт. [45] установлено, что перевод пациентов с амлодипина в дозе 10 мг на фелодипин в дозе 10 мг обеспечивает дополнительное снижение АД и достоверное уменьшение ЧСС. Выявленные различия между двумя АК в отношении влияния на ЧСС объясняются высокой селективностью фелодипина в отношении гладкой мускулатуры артериол [11], поэтому он, в частности, не влияет на функцию синусового узла, о чем уже говорилось ранее.

Длительно действующие дигидропиридиновые АК являются препаратами первого выбора для лечения АГ у пожилых [1, 2]. Однако фармакокинетика ряда лекарственных средств у пожилых больных претерпевает изменения [11]. Это следует учитывать при выборе лекарственных средств. Что касается фелодипина, то было продемонстрировано: в сравнении с молодыми пациентами у пожилых

лиц фармакодинамика фелодипина меняется незначительно [45]. Это во многом определяет его высокую эффективность и безопасность у данной категории больных. Преимущество фелодипина для лечения пожилых больных заключается и в наличии у него нейтропротективных свойств, в частности, в выявленных способностях улучшать когнитивные функции [31, 33, 35].

Наиболее частым побочным эффектом дигидропиридиновых АК является развитие отеков лодыжек [11]. Установлено, что частота отеков, возникающих при приеме фелодипина, достоверно меньше, чем при использовании амлодипина. R.Schaefer и соавт. [47] оценили частоту возникновения отеков при применении фелодипина (2,5 мг/сут) или амлодипина (5 мг/сут) у 535 пациентов с АГ (САД – 160–220 мм рт. ст. и/или ДАД – 90–115 мм рт. ст.) в возрасте старше 65 лет. Если величина АД превышала 160/90 мм рт. ст. на 3 или 6-й неделях лечения, дозу фелодипина увеличивали до 5–10, а дозу амлодипина – до 10 мг/сут. Оба препарата в одинаковой степени снижали АД. Тем не менее отеки лодыжек достоверно реже возникали при приеме фелодипина, чем амлодипина (32 и 43% соответственно; $p=0,007$). Меньшая по сравнению с амлодипином и другими длительно действующими дигидропиридиновыми АК способность фелодипина провоцировать отеки лодыжек может быть обусловлена несколькими причинами. Во-первых, наличием у фелодипина уникальной способности селективно блокировать альдостероновые рецепторы [28, 29]. Во-вторых, имеются данные, что фелодипин в меньшей степени, чем другие АК, вызывает дисбаланс между тонусом артериол и венул нижних конечностей [48]. Так, M.Bicchi и соавт. [48] с помощью окклюзионной венозной плетизмографии оценили динамику венозного кровотока и показатели, характеризовавшие растяжимость венозной стенки, в течение 24 ч после приема фелодипина у пациентов с АГ. На 1, 7 и 30-й дни лечения венозный кровоток в покое увеличивался между 4 и 8 ч после приема фелодипина, но к 24-му часу этот показатель всегда возвращался к нормальным значениям. Венозный отток после приема фелодипина достоверно не изменялся. Таким образом, отмеченное в клинических исследованиях снижение частоты отеков лодыжек при применении фелодипина по сравнению с другими АК обосновано с патогенетических позиций.

Кроме того, длительно действующие АК являются препаратами выбора для лечения пациентов с сочетанием АГ и стенокардии [1, 2]. Имеются данные, что фелодипин обеспечивает лучший антиангинальный и антиишемический эффект по сравнению с амлодипином (рис. 2) [49].

В настоящее время в России имеется препарат Фелодип (фирма «Тева»), эффективность и безопасность которого в реальной клинической практике очень хорошо изучены. Заслуживает особого внимания исследование Ф.Т.Агеева и соавт. [50], которые оценили эффективность фелодипина и приверженность лечению этим препаратом 5474 пациентов с АГ, наблюдавшихся в 84 поликлинических медицинских учреждениях Москвы. Все больные исходно не получали АК в течение не менее 2 нед, предшествующих включению в исследование; у всех исходно был констатирован высокий/очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Больные были разделены на две группы: с высокой и низкой приверженностью лечению. Продолжительность терапии фелодипином (Фелодип) составила 8 нед. Применение препарата оказалось эффективным (САД ≤ 140 мм рт. ст. и/или снизилось на 20 мм рт. ст. и более по сравнению с исходной величиной, ДАД ≤ 90 мм рт. ст. и/или уменьшилось на 10 мм рт. ст. и более от исходного) у 98,4% с высокой приверженностью лечению и 98,8% – с низкой. Изъявили желание продолжить прием фелодипина по окончании исследования 90,1% больных с низкой приверженностью лечению и 89,7% – с высокой.

Таким образом, фелодипин обладает дополнительными важными эффектами, в числе которых блокада минералокортикоидных рецепторов, за счет чего он обеспечивает высокую антигипертензивную и антиангинальную эффективность и низкий процент нежелательных явлений, в частности отеков. Фелодипин обладает большой доказательной базой в отношении наличия у него дополнительных нефропротективных свойств, доказанным значимым благоприятным воздействием на основные сердечно-сосудистые события, включая снижение как общей, так и кардиоваскулярной смертности.

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 Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестн. 2015; 1: 3–30. / *Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Kardiologicheskii vestn.* 2015; 1: 3–30. [in Russian]
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410–9.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386–92.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–58.
- 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; 23: 2157–72.
- Nissen SE, Tuzcu EM, 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; 292: 2217–25.
- Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–57.
- Dalhof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindoprilas required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- 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'tsiia: sovremennye aspekty primeneniia v kardiologii. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (11): 113–7. [in Russian]
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Применение антагонистов кальция в кардиологической практике. М.: Пресид, 1997. / Sidorenko B.A., Preobrazhenskii D.V. *Primenenie antagonistov kal'tsiia v kardiologicheskoi praktike*. M.: Presid, 1997. [in Russian]
- Белюсов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепакхин В.К. Клиническая фармакология и терапия. Руководство для врачей. М.: Универсум паблшинг, 2000; с. 97–110, 150–2. / Belousov Iu.B., Moiseev V.C., Lepakhin V.K. *Klinicheskaia farmakologiya i terapiia. Rukovodstvo dlia vrachei*. M.: Universum publishing, 2000; s. 97–110, 150–2. [in Russian]
- Белюсов Ю.Б., Леонова М.В. Антагонисты кальция пролонгированного действия и сердечно-сосудистая заболеваемость: новые данные доказательной медицины. *Кардиология*. 2001; 4: 87–93. / Belousov Iu.B., Leonova M.V. *Antagonisty kal'tsiia prolongirovannogo deistviia i serdechno-sosudistaia zabolevaemost': nove dannye dokazatel'noi meditsiny*. *Kardiologiya*. 2001; 4: 87–93. [in Russian]
- 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.

16. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (2): 218–25.
17. Schmitz A. Acute renal effects of oral felodipine in normal man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32 (1): 17–22.
18. Lernfelt B, Landahl S, Johansson P et al. Haemodynamic and renal effects of felodipine in young and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54 (8): 595–601.
19. Hasselgren B, Edgar B, Johnsson G, Rønn O. The acute haemodynamic and renal effects of oral felodipine and ramipril in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45 (4): 327–32.
20. Huysmans FT, van Hamersvelt HW, Sluiter HE et al. Acute renal effects of felodipine in hypertensive patients with kidney disease. *Kidney Int Suppl* 1992; 36: S106–9.
21. Herlitz H, Harris K, Rislér T et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2158–65.
22. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G et al. The REIN-2 Study Group. Blood pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9463): 939–46.
23. Tanabe K. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best option? *Drugs* 2003; 63 (15): 1535–48.
24. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephritic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72 (12): 1429–47.
25. Sorensen SS, Skovbon H, Eiskjaer H et al. Effect of felodipine on renal haemodynamics and tubular sodium handling in cyclosporin-treated renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (1): 69–78.
26. Pedersen EB, Madsen JK, Sorensen SS, Zachariae H. Improvement in renal function by felodipine during cyclosporine treatment in acute and short-term studies. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: S94–6.
27. Madsen JK, Sorensen SS, Hansen HE, Pedersen EB. The effect of felodipine on renal function and blood pressure in cyclosporin-treated renal transplant recipients during the first three months after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (9): 2327–34.
28. Dietz JD, Du S, Bolten CW et al. A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity. *Hypertension* 2008; 51 (3): 742–8.
29. Matsubara BB, Franco M, Janicki JS, Matsubara LS. Effect of felodipine on myocardial and renal injury induced by aldosterone-high salt hypertension in uninephrectomized rats. *Brazil J Med Biol Res* 2010; 43: 506–14.
30. Kaur M, Kaur K, Bedi GK et al. Effect of felodipine on the serum lipid profile of patients with hypertension. *Ind J Cl Biochem* 2000; 15 (2): 63–7.
31. Lehl S, Grossele E, Eicke C. Effectiveness of felodipine in hypertensive patients with mild cerebral cognition disorders in a randomized double-blind study. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125 (45): 1350–6.
32. Levy J, Zhu Z, Dunbar JC. The effect of global brain ischemia in normal and diabetic animals: the influence of calcium channel blockers. *Endocrine* 2004; 25 (2): 91–5.
33. Meyer FP. Felodipine in hypertensive patients with mild encephalopathies. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126 (19): 577–8.
34. Naumović N, Slankamenac P, Filipović D et al. Effects of calcium antagonists on brain ischemia. *Med Pregl* 2011; 64 (5–6): 257–61.
35. Ito Y, Araki N. Calcium antagonists: current and future applications based on new evidence. Neuroprotective effect of calcium antagonists. *Clin Calcium* 2010; 20 (1): 83–8. doi: CllCa10018388
36. Bratel T, Hedenstierna G, Nyquist O, Ripe E. The use of a vasodilator, felodipine, as an adjunct to long-term oxygen treatment in COPD patients. *Eur Respir J* 1990; 3 (1): 46–54.
37. Sajkov D, McEvoy RD, Cowie RJ et al. Felodipine improves pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993; 103 (5): 1354–61.
38. Sajkov D, Wang T, Frith PA et al. A comparison of two long-acting vasoselective calcium antagonists in pulmonary hypertension secondary to COPD. *Chest* 1997; 111 (6): 1622–30.
39. 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.
40. 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.
41. Brun J, Freberg L, Kronmann P et al. Optimal felodipine dose when combined with metoprolol in arterial hypertension: a Swedish multicenter study within primary health care. Swedish General Practitioner Felodipine Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl. 4): S60–S64.
42. Weber MA, Goldberg AI, Faison EP et al. Extended-release felodipine in patients with mild to moderate hypertension. Felodipine ER Dose-Response Study Group. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55 (3): 346–52.
43. Podjarny E, Korzets Z, Bernheim J. Efficacy of low felodipine dose monotherapy in mild-to-moderate hypertension: a comparison between office and ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 1996; 10 (Suppl. 3): S153–S156.
44. Antonicelli R, Omboni S, Giovanni DC et al. Smooth blood pressure control obtained with extended-release felodipine in elderly patients with hypertension: evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Drugs Aging* 2002; 19 (7): 541–51.
45. Manzo BA, Matalka MS, Ravnán SL. Evaluation of a therapeutic conversion from amlodipine to felodipine. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1508–12.
46. Leenen FH, Coletta E. Pharmacokinetic and antihypertensive profile of amlodipine and felodipine-ER in younger versus older patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56 (6): 669–75.
47. 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.
48. Bicchì M, Vedovini G, Cappelli R et al. Effect of felodipine on arterial blood flow and venous function at rest in patients with mild essential hypertension. *Angiology* 1998; 49 (5): 373–80.
49. Corradi L, Colombo G, Ravera E, Lotto A. Clinical interest of once-daily felodipine extended-release in patients with mixed and exertional angina. Results of a double-blind crossover study versus amlodipine. *Clin Drug Invest* 1995; 9: 324–33.
50. Ageev Ф.Т., Деев А.Д. Применение фелодипина в амбулаторной практике: оценка клинической эффективности и приверженности к лечению у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2009; 49 (1): 30–3. / Ageev F.T., Deev A.D. Primenenie felodipina v ambulatornoi praktike: otsenka klinicheskoi effektivnosti i priverzhennosti k lecheniiu u bol'nykh s arterial'noi gipertenziie. *Kardiologiya*. 2009; 49 (1): 30–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostromova.olga@mail.ru

Смолярчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Копченков Иван Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова