

The **Original** by Pfizer

Більше ніж ефективна
антигіпертензивна терапія

**ОРИГІНАЛЬНЕ
СТАЄ ДОСТУПНИМ**



Норваск® має підтверджені результати у зниженні ризику
виникнення інсульту¹

БКК є 1-ою лінією антигіпертензивної терапії згідно основних
міжнародних рекомендацій

- ✓ Рекомендації 2014 року, VIII об'єднаного національного комітету (JNC8)³
 - ✓ Рекомендації Європейського товариства гіпертензії (ESH) 2013 року⁴
 - ✓ Рекомендації Національного інституту з охорони здоров'я та якості лікування Великої Британії 2011 року (NICE)⁵
- Пацієнтам у віці >55 років, БКК рекомендовані в якості першої лінії терапії АГ



* Середня ціна станом на 03.07.2017

Фактична ціна може бути нижчою, запитуйте в Вашій аптеці

БКК – блокатор кальцієвих каналів, АГ – артеріальна гіпертензія

Література: 1. Franz H. Messerli and Jan A. Staessen, Amlodipine Better Than Lisinopril?: How One Randomized Clinical Trial Ended Fallacies From Observational Studies. Hypertension 2006;48:359–361. 2. Неопубліковані дані компанії «Файзер» станом на 03.07.2017. 3. Paul A. James, MD; Suzanne Oparil, MD; Barry L. Carter, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) JAMA. 2014;311(5):507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427 Published online December 18, 2013. 4. Peter M Rothwell, Sally C Howard, Eamon Dolan et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010;375:895–905. 5. Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, Eur Heart J 2013;34:2159-2219. 6. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56008/56008.pdf> 2011 [accessed on 24 March 2014].

НОРВАСК® (амлодипіну бесилат) таблетки 5 та 10 мг; по 30, 60 таблеток в упаковці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання для застосування: артеріальна гіпертензія, хронічна стабільна стенокардія, вазоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала). **Спосіб застосування та дози:** рекомендована початкова доза Норваску становить 5 мг 1 раз на добу, максимальна добова доза – 10 мг 1 раз на добу. Більш детально – див. інструкцію. **Протипоказання:** Індивідуальна підвищена чутливість до дигідропіридинів, амлодипіну чи будь-якого іншого компонента препарату, артеріальна гіпотензія тяжкого ступеня, шок (включаючи кардіогенний шок), обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня), гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. **Побічні реакції:** часто спостерігались: сонливість, запаморочення, головний біль, припливи крові, біль у черевній порожнині, нудота, набряки гомілок, судоми м'язів набряки, втомлюваність, астения, порушення зору (включаючи диплопію), посилене серцебиття, диспное, диспепсія, порушення перистальтики кишечника (включаючи діарею та запор). Для більш детальної інформації див. повну інструкцію по застосуванню препарату. **Особливості застосування:** пацієнтам з серцевою недостатністю, порушенням функції печінки, а також літнім пацієнтам слід застосовувати Норваск® з обережністю. Не рекомендується застосовувати амлодипін разом з грейпфрутом або грейпфрутовим соком. Амлодипін може чинити незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Більш детально – див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** амлодипін слід з обережністю застосовувати у комбінації з інгібіторами та індукторами СYP3A4. Гіпотензивний ефект амлодипіну потенціює гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних засобів. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, схильним до злоякісної гіпертермії пацієнтам та при лікуванні злоякісної гіпертермії. Більш детально – див. інструкцію. **Фармакологічні властивості:** амлодипін – антагоніст іонів кальцію (похідне дигідропіридину), що блокує надходження іонів кальцію до міокарду та до клітин гладких м'язів. **Категорія відпуску:** за рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA/5681/01/01, UA/5681/01/02 від 15.09.16 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50

WUKNOR0117029

НОРВАСК®
(амлодипіну бесилат)

Метаболическая память как общий патогенетический механизм артериальной гипертензии и атеросклероза

Термин «метаболическая память», имеющий несколько синонимов (например, гликемическая память), хорошо знаком эндокринологам, поскольку негативная метаболическая память – ведущий механизм патогенеза осложнений при сахарном диабете (СД), не зависящий от текущего уровня гликемии. Клиническое подтверждение феномена метаболической памяти было получено в ходе масштабного клинического исследования СД 1 типа DCCT (Diabetes Complications and Control Trial) и последующего исследования EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). Сегодня этот термин все чаще упоминается в статьях, посвященных проблемам сердечно-сосудистых заболеваний, а на кардиологических форумах обсуждаются способы «коррекции» метаболической памяти.



О современном видении проблемы метаболической памяти в кардиологии, влиянии данного феномена на сердечно-сосудистый риск и методах влияния на него мы попросили рассказать **профессора кафедры внутренней медицины 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктора медицинских наук Елену Акиндинову Коваль.**

Для того чтобы разобраться в относительно новом для кардиологов термине, необходимо вспомнить о таком феномене, как гликирование. Гликирование – основная причина спонтанного нарушения структуры внутриклеточных и внеклеточных белков различных физиологических систем. Конечные продукты гликирования (КПГ) образуются в результате неферментативного взаимодействия восстанавливающих сахаров и белков. Гликозилированный гемоглобин, который используется в качестве маркера уровня гликемии у пациентов с СД, является КПГ. Одновременно с изменением других метаболических параметров (показателей липидного и углеводного обмена), повышенный уровень КПГ способствует повреждению сосудистой стенки, увеличению ее жесткости, «старению» и, наряду с традиционными факторами риска, запуску патогенетических механизмов атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ). В эксперименте показано, что повышенный уровень одного из предшественников КПГ – метилглиоксала приводит к увеличению экспрессии в гладкомышечных клетках артерий нуклеарного фактора, молекул адгезии, провоспалительных цитокинов, тканевого фактора (L. Wu, B. Juurlink, 2002), тем самым способствуя развитию воспалительных изменений, дисфункции эндотелия и оксидативного стресса.

КПГ принимают участие в ремоделировании сосудистой стенки независимо от повышенного артериального давления – АД (M.C. Knepper, R.P. Gazendam et al., 2009), особенно в ремоделировании, связанном с наличием воспалительных процессов (M. Baumann, T. Richart et al., 2009). Патологические изменения сосудистой стенки под влиянием повышенного уровня КПГ обусловлены образованием поперечных «сшивок» между КПГ и коллагеном, а также взаимодействием КПГ с циркулирующими белками и КПГ-рецепторами. Клинически эти изменения проявляются в виде повышения систолического и пульсового АД. Таким образом, очевидна роль КПГ в повышении жесткости артерий, а этот процесс, в свою очередь, приводит к увеличению риска развития осложнений АГ. Повышение жесткости артерий у больных АГ в значительной части случаев коррелирует с наличием клинических проявлений атеросклероза, в частности ишемической болезни сердца (ИБС). Помимо ремоделирования сосудов на фоне повышения уровней КПГ происходит и ремоделирование миокарда вследствие повышения жесткости экстрацеллюлярного матрикса и гипертрофии кардиомиоцитов.

Вышеуказанные патогенетические механизмы задействованы при развитии как АГ, так и атеросклероза, и одновременное воздействие на эти механизмы будет способствовать замедлению прогрессирования кардиоваскулярного континуума, АГ и ИБС. На основании вышеизложенного можно утверждать, что гликирование биологически важных молекул приобретает все большее значение при изучении возможностей влияния не только на СД, но и на процесс старения сосудов и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В этой связи весьма перспективными в плане предотвращения развития осложнений представляются

методы «коррекции» метаболической памяти. При этом возникают два важных вопроса: насколько рано следует начинать воздействовать на этот феномен и следует ли использовать специфические средства, такие как аминугуанидин, блокирующий образование КПГ, или аладжебриум, разрушающий поперечные связи КПГ с белками? Следует отметить, что последний продемонстрировал весьма скромные или нейтральные результаты при применении у пациентов с уже сформированной патологией. Кроме того, возникает вопрос: можем ли мы воздействовать на метаболическую память с помощью препаратов, которые стандартно применяются при АГ и ИБС? Это крайне важно с учетом того, что таким больным назначают как минимум 3-4 препарата, обязательных к применению, и попытки рекомендовать прием дополнительных специфических агентов в таких ситуациях обречены на неуспех. Для того чтобы ответить на эти вопросы, рассмотрим, какие процессы происходят на основных этапах формирования метаболической памяти:

- повышение АД и развитие дислипидемии: на этом этапе наблюдается гипертрофия кардиомиоцитов, происходит увеличение их жесткости, формируется гипертрофия миокарда;

- начало изменения процессов гликирования: этому этапу соответствует возникновение реактивного интерстициального фиброза, происходит ускорение развития атеросклеротического процесса, возникают острые коронарные события;

- повышение уровней КПГ и рецепторов к ним: наблюдаются стойкие изменения сосудистой стенки и сосудистого русла, фиброз миокарда.

По поводу сроков начала воздействия на метаболическую память следует отметить, что восстановление нормального строения белков, нарушенное вследствие гликирования белков, происходит крайне медленно, поэтому мероприятия следует начинать как можно раньше. Совершенно очевидно, что при наступлении третьего этапа, когда происходят повышение уровней КПГ и малообратимые изменения в сосудистой стенке и миокарде, затормозить и обеспечить обратное развитие патологического процесса чрезвычайно трудно.

С этой точки зрения очень важно, что уже на первом этапе формирования метаболической памяти мы можем воздействовать на этот процесс путем применения антигипертензивной и гиполипидемической терапии, то есть путем стандартного лечения АГ и ИБС. Следующий неизбежный вопрос: имеются ли предпосылки для того, чтобы рассчитывать на эффективность в этом отношении базисных препаратов для лечения АГ и ИБС?

Рассматривая с этой позиции статины, которые рекомендованы всем пациентам с ИБС и высоким АД высокого риска, сразу приведем данные, полученные в исследовании с аторвастатином, для которого показано достоверное снижение уровня КПГ и протеинурии (Nakamura, 2010). На сегодня эксперты сходятся во мнении, что влияние аторвастатина на выживаемость пациентов высокого риска, находящихся на различных этапах кардиоваскулярного континуума (как с АГ, так и с различными формами ИБС), обусловлено не только его выраженным гиполипидемическим действием, но и многочисленными плейотропными эффектами – противовоспалительным, ангиопротекторным, антиоксидантным и другими. Назначение статинов пациентам с АГ и ИБС замедляет патологические процессы, происходящие в сосудистой стенке; таким образом, раннее применение статинов следует рассматривать как один из способов воздействия на метаболическую память.

С точки зрения влияния на эндотелиальную дисфункцию и процесс ремоделирования сосудистой стенки можно утверждать, что для ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция (АК) также имеются клиничко-биохимические предпосылки в отношении модуляции метаболической памяти. Особенно интересны данные, полученные для одного из лучших представителей группы АК – амлодипина.

Амлодипин – препарат, обладающий не только длительным (>24 ч) антигипертензивным действием, но и многочисленными дополнительными эффектами, в том числе антиатеросклеротическим. Установлено, что амлодипин обладает антиоксидантной активностью (P.R. Mason et al., 1992; X. Zhang et al., 1998; L. Chen et al., 1997), а также ремоделирующим действием на мембраны клеток гладкой мускулатуры сосудов (L. Chen et al., 1997). Кроме того, амлодипин способен подавлять пролиферацию, миграцию клеток гладкой мускулатуры сосудов и апоптоз эндотелиальных клеток, увеличивать продукцию оксида азота эндотелиальными клетками, подавлять экспрессию матриксных металлопротеиназ (U. Ikeda et al., 2000). Очевидно, что все эти механизмы обеспечивают позитивный результат в отношении стабилизации атеросклеротических бляшек и сосудистого ремоделирования у больных ИБС и позволяют снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной категории пациентов.

В ходе рандомизированного двойного слепого исследования PREVENT амлодипин в дозе 10 мг/сут у пациентов с симптомной ИБС достоверно замедлял прогрессирование атеросклеротического поражения сонных артерий (уменьшал толщину комплекса интима-медиа), в том числе у пациентов с СД 2 типа по данным ультразвуковой диагностики. В проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании CAPARES с участием больных ИБС, которым выполняли чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), установлено, что терапия амлодипином (начальная суточная доза – 5 мг с последующим ее повышением до 10 мг), которая начиналась за 2 нед до процедуры и продолжалась 4 мес, приводит к снижению частоты возникновения потребности в повторной ЧКВ и эпизодов ишемии.

Наиболее значимые данные, подтверждающие антиатерогенный эффект амлодипина, были получены в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CAMELOT с участием пациентов с ИБС, подтвержденной данными коронароангиографии. В этом исследовании амлодипин, который добавляли к стандартной современной терапии ИБС, обеспечивал большее замедление прогрессирования атеросклероза по данным внутрисосудистого УЗИ, а также снижал частоту кардиоваскулярных событий по сравнению с плацебо.

Установлено также, что сочетанное применение АК и аторвастатина еще более усиливает антиатеросклеротический эффект (исследование REGRESS), и в исследовании ASCOT-LLA, в котором у пациентов с АГ высокого риска к терапии амлодипином ($\pm$ периндоприл) добавляли аторвастатин, продемонстрированы важные клинические эффекты (снижение смертности и риска кардиоваскулярных осложнений), обусловленные во многом синергизмом этих двух препаратов.

Таким образом, препараты, широко применяющиеся в лечении АГ и ИБС – амлодипин и аторвастатин, предоставляют возможность эффективного влияния на общее патогенетическое звено этих двух заболеваний – негативную метаболическую память. Сочетанное применение амлодипина и аторвастатина воздействует на патогенетические механизмы атеросклероза и ремоделирования сосудистой стенки, обеспечивая значимые клинические результаты и снижение риска не только на ранних, но и на продвинутых стадиях патологических процессов. Тем не менее оптимальной тактикой является раннее назначение терапии пациентам, у которых обнаружены такие факторы риска, как повышенное АД, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, – только при таком условии возможно прервать и обратить вспять те глубокие негативные изменения метаболизма, которые сердце и сосуды, к сожалению, «запоминают» надолго.

Подготовила **Наталья Очеретяная**