

А.Н. Беловол, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор,
 И.И. Князькова, д.м.н., кафедра внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

Блокаторы кальциевых каналов: фокус на фелодипин

Более 40 лет блокаторы кальциевых каналов (БКК) занимают одно из ведущих мест в терапии многих сердечно-сосудистых заболеваний. Это обусловлено, с одной стороны, высокой клинической эффективностью БКК, с другой – относительно небольшим количеством противопоказаний к их назначению и вызываемых ими побочных эффектов.

БКК являются большой и неоднородной по химической структуре и фармакологическим свойствам группой лекарственных средств, которые объединяет способность блокировать ток кальция через так называемые медленные кальциевые каналы в гладкомышечных клетках сосудов, миокарде, проводящей системе сердца. Данный обзор посвящен клинико-фармакологическим особенностям и доказательной базе применения фелодипина в клинической практике.

Клиническая фармакология БКК

Механизм действия. Ионы кальция поступают в сократительную клетку через специфические зависимые от потенциала (потенциалзависимые) кальциевые каналы. Выделяют 6 типов потенциалзависимых кальциевых каналов (табл. 1), наиболее важные в сердечно-сосудистой системе – L- и T-типы.

Особенности кальциевых каналов следующие: каждый канал пропускает около 30 тыс. ионов кальция в 1 с; селективность каналов относительна, по ним поступают также ионы натрия, бария, стронция, водорода; диаметр пор каналов 0,3-0,5 нм; вход ионов кальция по каналам после деполяризации клеточной мембраны происходит медленнее, чем вход ионов натрия, поэтому потенциалзависимые кальциевые каналы называют медленными в отличие от быстрых натриевых каналов [2]. T-каналы быстро инактивируются, и ток кальция через них незначителен. T-тип каналов обнаружен в гладкомышечном слое сосудов, включая коронарные, почечные и мозговые, но практически отсутствует в кардиомиоцитах взрослых. T-каналы выявляются при гипертрофии миокарда или пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также обнаружены в нейросекреторных клетках, иннервирующих вазомоторные центры в стволе мозга, корковый и мозговой слои надпочечников, юкстагломерулярный аппарат почек [3].

В кардиологической практике используются исключительно БКК, положительное влияние которых обусловлено преимущественно ингибированием медленного тока кальция через L-тип кальциевых каналов в клеточной мембране.

Классификация. БКК различаются по химической структуре, фармакокинетике, фармакодинамике и побочным эффектам. По химической структуре блокаторы медленных кальциевых каналов делятся на 3 основные группы: производные дигидропиридина (нифедипин, фелодипин, амлодипин, лацидипин и др.); производные фенилалкиламина (верапамил и др.); производные бензотиазепина (дилтиазем и др.). В связи со сходными свойствами верапамил и дилтиазем нередко объединяют в одну группу – недигидропиридиновых БКК.

Одна из наиболее известных классификаций БКК предложена Т. Тоуо-Ока и W. Nayler (1996) [4], в рамках которой каждое последующее поколение превосходит предыдущее по эффективности, безопасности и фармакокинетическим параметрам. Дополненная классификация Т. Тоуо-Ока и W. Nayler представлена в таблице 2.

Основными фармакологическими эффектами БКК являются кардиодепрессивный и вазодилатирующий, зависящие от степени тканевой вазоселективности. Последняя определяется различиями

концентраций препаратов, необходимых для подавления медленных кальциевых каналов в гладкой мускулатуре сосудов и кардиомиоцитах [6]. Так, у кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток одинаково выражена чувствительность к верапамилу, вазоселективность которого равняется 1. Чувствительность кальциевых каналов гладкой мускулатуры сосудов к дигидропиридинам выше, чем к верапамилу (табл. 3) [7].

По мнению многих врачей, увеличение вазоселективности БКК сопровождается более выраженным гипотензивным действием. Поэтому большинство специалистов отдают предпочтение применению в антигипертензивной терапии препаратов – производных дигидропиридина. Лекарственные средства с высокой вазоселективностью являются мощными периферическими вазодилататорами. Подобно другим производным дигидропиридина, фелодипин снижает артериальное

давление (АД) за счет уменьшения системного периферического сосудистого сопротивления и при этом обладает сосудистой селективностью, в 7-10 раз превосходящей таковую нифедипина [8].

Вследствие высокой селективности в отношении гладкой мускулатуры артериол фелодипин в терапевтических дозах не оказывает прямого действия на сократимость и не влияет на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость, что в значительной степени определяет особенности его клинического применения [8]. Препарат не оказывает влияния на гладкую мускулатуру вен и, следовательно, не вызывает ортостатическую гипотонию.

Основные эффекты наиболее часто применяемых в клинической практике БКК представлены в таблице 4.

Снижение системного периферического сосудистого сопротивления зависит от дозы препарата и коррелирует



А.Н. Беловол

с концентрацией фелодипина в плазме крови. Снижение АД регистрируется через 2 ч после приема первой дозы и сохраняется в течение 24 ч.

Фармакодинамическим критерием продолжительности и стабильности гипотензивных препаратов является отношение конечного АД к пиковому снижению АД (индекс Т/Р), которое, по рекомендациям FDA, должно составлять более 50%. По данным метаанализа различных исследований, индекс Т/Р фелодипина с длительным высвобождением составляет в среднем 52% [10].

Фелодипин обладает заметным натрийуретическим и диуретическим действием вследствие снижения канальцевой реабсорбции натрия, при этом препарат не влияет на суточную экскрецию калия, а также снижает сосудистое сопротивление в почечных сосудах. У пациентов с сохраненной функцией почек скорость клубочковой фильтрации не изменяется, при почечной недостаточности отмечается повышение скорости клубочковой фильтрации. Фелодипин не влияет на экскрецию альбумина с мочой. У пациентов после трансплантации почки, получающих циклоспорин, фелодипин снижает АД и приводит как к улучшению почечного кровотока, так и к повышению скорости клубочковой фильтрации. Прием данного препарата может также содействовать улучшению функции трансплантата почки.

Биодоступность фелодипина составляет приблизительно 15% и не меняется в пределах терапевтической дозы [11]. Лекарственная форма с длительным высвобождением активного вещества удлиняет фазу абсорбции препарата, позволяя поддерживать его терапевтическую концентрацию в плазме крови в течение 24 ч. Концентрация фелодипина в плазме крови прямо пропорциональна принятой дозе в пределах терапевтической дозы 2,5-10 мг.

Фелодипин активно метаболизируется печенью, все известные его метаболиты не обладают фармакологической активностью. Около 99% препарата связывается с белками плазмы, в основном с альбумином. Фелодипин является интенсивно выводимым из организма препаратом, средний плазменный клиренс которого составляет 1200 мл/мин. Период полувыведения фелодипина составляет 25 ч. При длительном применении препарата кумуляции не отмечено.

У пожилых пациентов, а также у лиц со сниженной функцией печени концентрация фелодипина в крови выше, чем у больных молодого возраста [12].

Продолжение на стр. 26.

Таблица 1. Типы кальциевых каналов [1]

| Тип | Потенциал | Локализация | Функция |
|------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| L | Высокий | Кардиомиоциты, гладкомышечные клетки сосудов (артериальных и венозных); внесосудистая гладкая мускулатура (бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, матки); неконтрактильные ткани (поджелудочная железа, гипофиз, надпочечники, слюнные железы, слизистая оболочка желудка, лейкоциты, тромбоциты, слезные железы) | Мышечное сокращение |
| N (нейрональный) | Высокий | Пресинаптические нервные окончания | Секреция катехоламинов |
| P (Пуркинье) | Высокий | Пресинаптические нервные окончания, нейроны Пуркинье | Секреция нейромедиаторов |
| Q | Высокий | Пресинаптические нервные окончания | Секреция нейромедиаторов |
| R | Высокий | Нейрональные клетки | Секреция нейромедиаторов |
| T | Низкий | Постсинаптические нервные окончания и клетки синоатриального и атриовентрикулярного узла | Пейсмекерная активность |

Таблица 2. Классификация БКК [5]

| Группа (специфичность) | I поколение | II поколение | | III поколение |
|------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| | | IIa (новые лекарственные формы) | II (новые химические соединения) | |
| Дигидропиридины (артерии > сердце) | Нифедипин | Нифедипин ретард Исрадилин ретард Нисолдипин ретард Фелодипин ретард | Бенидипин Исрадилин Манидипин Никардипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин | Амлодипин Лацидипин |
| Бензотиазепины (артерии = сердце) | Дилтиазем | Дилтиазем ретард | Клентиазем | – |
| Фенилалкиламины (артерии < сердце) | Верапамил | Верапамил ретард | Анипамил Галлопамил | – |

Таблица 3. Относительная вазоселективность БКК [7]

| Препарат | Коэффициент вазоселективности (сосуды/миокард) |
|-------------|------------------------------------------------|
| Верапамил | 1 |
| Дилтиазем | 5-8,9 |
| Нифедипин | 10-20 |
| Нитрендипин | 80 |
| Фелодипин | 80 |
| Амлодипин | 80 |

Блокатори кальцевих каналів: фокус на фелодипин

Продолжение. Начало на стр. 25.

Показатели фармакокинетики этого препарата не изменяются у пациентов с нарушенной функцией почек, включая больных, находящихся на гемодиализе. Около 70% от принятой дозы фелодипина экскретируется в виде метаболитов с мочой, остальная часть – с фекалиями. Менее 0,5% от принятой дозы препарата обнаруживается в моче [13].

Фелодипин метаболизируется с участием ферментов системы цитохрома P450. Большая его часть взаимодействует с изоферментом 3A4 этой системы [14]. Поэтому одновременное назначение других препаратов, которые метаболизируются при участии этого типа ферментов, может влиять на концентрацию препарата. Установлено, что ингибиторы ферментов системы цитохрома P450 3A4 (циметидин, эритромицин, кетоконазол, итраконазол и некоторые флавоноиды, содержащиеся в грейпфрутовом соке) могут способствовать повышению концентрации фелодипина в плазме крови; индукторы ферментной системы цитохрома P450 3A4 (фенитоин, карбамазепин, рифампицин, барбитураты), напротив, могут уменьшать его концентрацию в плазме крови [15]. Фелодипин не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови [16]. Высокая степень связываемости фелодипина с белками не позволяет влиять на несвязанные фракции других препаратов, тропных к белкам плазмы, например варфарина [15].

Фелодипин не следует применять вместе с грейпфрутовым соком, способным резко повышать концентрацию препарата в крови [14].

БКК неодинаковы по влиянию на сердце и сосуды. Наибольшим дилатирующим эффектом на периферическую артериальную систему и коронарные артерии обладают дигидропиридиновые БКК (нифедипин, амлодипин, фелодипин). Однако препараты этой подгруппы практически не влияют на атриовентрикулярное проведение, что позволяет использовать их при атриовентрикулярных блокадах. Недигидропиридиновые БКК в меньшей степени влияют на дилатацию коронарных артерий, но при этом угнетают сократимость миокарда и замедляют проведение импульса от предсердий к желудочкам. Последнее свойство необходимо учитывать при применении верапамила и дилтиазема в случае выраженной синусовой брадикардии или атриовентрикулярной блокады I ст. При наличии атриовентрикулярной блокады II и III ст., синоатриальной блокады, синдроме слабости синусового узла применение этих препаратов противопоказано.

К преимуществам БКК относятся нейтральность в отношении липидного и углеводного обмена, а также нейтральность в отношении метаболизма мочевой кислоты. Данные свойства позволяют применять эти лекарственные средства у больных с выраженными нарушениями липидного обмена, тяжелым сахарным диабетом (СД), а также подагрой [17]. Важным свойством БКК является отсутствие влияния на бронхи, что делает их препаратами выбора у пациентов с сопутствующим бронхообструктивным заболеванием. Несомненно положительным свойством данных препаратов является их антиангинальный эффект.

Побочные эффекты БКК различаются в зависимости от принадлежности к той или иной группе. Для дигидропиридиновых БКК характерны побочные эффекты, связанные в основном с артериолодилатацией: покраснение кожных покровов, головная боль, пастозность голеней, постуральное головокружение, тахикардия. Перечисленные эффекты чаще ассоциируются с применением дигидропиридиновых БКК короткого действия, в то время как у препаратов пролонгированного действия побочные эффекты значительно менее выражены.

Артериальная гипертензия

Конечная цель антигипертензивной терапии – улучшение выживаемости пациентов и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. БКК входят в число базисных антигипертензивных средств и относятся к препаратам первого ряда. Они являются популярным классом лекарственных средств, применяемых для лечения артериальной гипертензии (АГ). БКК являются эффективными у больных АГ независимо от возраста и расы. В рандомизированных клинических исследованиях установлено, что производные дигидропиридина снижают риск сердечно-сосудистых событий и смертности по сравнению с плацебо (табл. 5). По сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов у БКК более выражены церебропротекторные свойства, однако в предупреждении сердечной недостаточности (СН) эти средства менее эффективны. Отмечено, что БКК особенно эффективны в предупреждении инсульта у пожилых пациентов с АГ, что, по-видимому, является результатом более выраженной антигипертензивной активности у этой когорты больных, чем у пациентов более молодого возраста.

Данные о серьезных побочных эффектах при использовании БКК, главным образом основанные на наблюдательных исследованиях, не были подтверждены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, включая ALLHAT, в котором коронарные события были сопоставимыми при приеме БКК, диуретиков и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а смертность от некардиоваскулярных причин была значительно ниже в группе БКК, чем в группах, получавших диуретики или ингибиторы АПФ [18].

Рассматривая вопросы соблюдения рационального подхода к лечению АГ и места БКК в терапии этой патологии, прежде всего хотелось бы обратить внимание на обновление рекомендаций ESC (European Society of Cardiology) / ESH (European Society of Hypertension) в 2009 г. [21]. После пересмотра изданного в 2007 г. руководства по лечению АГ [22] специалисты заключили, что предположения о возможном повышении риска коронарных событий при терапии БКК не подтвердились, и к настоящему времени

все сомнения в отношении этого класса препаратов развеяны.

В проспективное исследование STOP-Hypertension-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2) [23] были включены 6614 пациентов с АГ (АД $\geq 180/105$ мм рт. ст.) в возрасте 70–84 лет (из них 719 участников с СД), рандомизированных на группы в зависимости от первоначально назначенного препарата: традиционного лечения (атенолол, метопролол, пиндолол, гидрохлортиазид с амилоридом), ингибиторов АПФ (эналаприл, лизиноприл) или БКК (фелодипин, исрадипин). Если на фоне указанной терапии целевой уровень АД ($< 160/95$ мм рт. ст.) не достигался в течение 2 мес, назначалась комбинированная терапия. Конечными точками исследования были фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и все фатальные сердечно-сосудистые события. Анализ исследования показал, что во всех группах частота встречаемости конечных точек в течение 6 лет терапии была сопоставимой. Относительный риск возникновения всех конечных точек в группе ингибиторов АПФ по сравнению с таковой у пациентов, получавших традиционную гипотензивную терапию, составил 1,01 (95% ДИ 0,84–1,22; $p=0,89$). У пациентов, получавших БКК, этот показатель составил 0,97 (95% ДИ 0,80–1,17; $p=0,97$). Не отмечено различий в отношении частоты возникновения смертельного исхода у больных, получавших ингибиторы АПФ и БКК (ОР 1,04; 95% ДИ 0,86–1,26; $p=0,67$). В то же время БКК имели преимущество перед ингибиторами АПФ по способности предупреждать наступление смертельного исхода вследствие инфаркта миокарда (ОР 0,77; 95% ДИ 0,61–0,96; $p=0,018$) и СН (ОР 0,78; 95% ДИ 0,63–0,97; $p=0,025$). При этом у пациентов с СД эффекты ингибиторов АПФ и БКК в отношении улучшения клинических исходов также не различались.

Итак, в исследовании подтверждена выраженная эффективность БКК,

превосходящая в отдельных популяциях пациентов таковую ингибиторов АПФ. В субанализе исследования STOP-Hypertension-2 [24] установлена более высокая эффективность комбинации ингибитора АПФ и БКК в предотвращении фатального и нефатального инсульта у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ по сравнению с комбинацией β -адреноблокатора и диуретика при сопоставимом снижении АД.

В многоцентровом плацебо контролируемом исследовании A. Bossini и соавт. [25], включавшем пациентов с мягкой АГ, показана высокая сосудистая селективность фелодипина, достоверно более выраженная антигипертензивная активность по сравнению с таковой плацебо, длительный антигипертензивный эффект (22–24 ч) и отсутствие влияния на частоту сердечных сокращений.

Следует иметь в виду, что для нормализации АД у абсолютного большинства больных АГ требуется назначение более одного антигипертензивного препарата. В крупномасштабном исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [26], включавшем 18 790 больных высокого кардиоваскулярного риска с АГ в возрасте от 50 до 80 лет (в среднем 61,5 года), участников случайным образом разделили на 3 группы с разным целевым АД. В 1-й группе (6264 больных) целью лечения было достижение диастолического АД (ДАД) не выше 90 мм рт. ст., во 2-й группе (6264 пациента) целевой уровень АД был установлен 85 мм рт. ст. и ниже, в 3-й (6262 больных) – 80 мм рт. ст. и ниже. Длительность исследования составила в среднем 3,8 года. Пациентам назначался фелодипин в различных режимах (от монотерапии до комбинаций с другими наиболее широко применяемыми антигипертензивными препаратами). Этапы достижения целевого уровня АД представлены в таблице 6.

В результате применения этой схемы назначения лекарственных препаратов целевого АД удалось достичь у 90%

Таблица 4. Кардиальные и гемодинамические эффекты основных БКК при нормальной функции сердца [9]

| Эффект | Нифедипин | Дилтиазем | Верапамил | Фелодипин | Амлодипин |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Дилатация артерий | ++ | + | + | ++ | ++ |
| Дилатация коронарных артерий | ++ | + | + | ++ | ++ |
| Преднагрузка | 0/↓ | ? | ↓ | 0/↓ | 0/↓ |
| Постнагрузка | ↓↓ | ↓ | ↓ | ↓↓ | ↓↓ |
| Сократимость | 0/↓ | ↓ | ↓↓ | 0 | 0 |
| ЧСС | ↑ | ↓ или → | ↓ или → | ↓ или → | → |
| AV-проводимость | 0 | ↓↓ | ↓↓↓ | 0 | 0 |
| Синоатриальный автоматизм | 0 | ↓↓ | ↓ | ? | 0 |

Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений; ++ – максимальный положительный эффект; + – минимальный эффект; ↓ – снижение; → – не влияет; ↑ – увеличение; 0 – отсутствие эффекта; ? – данные неоднозначны.

Таблица 5. Относительный риск клинических исходов (95% ДИ) в рандомизированных клинических исследованиях с участием пациентов с АГ [19, 20]

| Терапия | Инсульт | ИБС | СН | Сердечно-сосудистые события | Сердечно-сосудистая смерть | Общая смертность |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------|
| ИАПФ против плацебо | 0,84 (0,72-0,97) | 0,79 (0,71-0,88) | 0,82 (0,69-0,96) | 0,78 (0,71-0,85) | 0,80 (0,68-0,93) | 0,88 (0,81-0,96) |
| БКК против плацебо | 0,65 (0,55-0,78) | 0,83 (0,67-1,03) | 0,99 (0,53-1,86) | 0,81 (0,70-0,94) | 0,75 (0,59-0,96) | 0,88 (0,74-1,04) |
| ИАПФ против Д/β-Б | 1,09 (0,96-1,24) | 0,97 (0,90-1,05) | 0,94 (0,55-1,59) | 1,02 (0,97-1,08) | 1,03 (0,95-1,11) | 0,94 (0,80-1,11) |
| БКК против Д/β-Б | 0,92 (0,85-0,99) | 1,02 (0,96-1,09) | 1,27 (1,01-1,61) | 1,04 (0,97-1,08) | 1,05 (0,97-1,15) | 0,95 (0,87-1,03) |
| ИАПФ против БКК | 1,08 (0,91-1,28) | 0,83 (0,65-1,05) | 0,84 (0,75-0,95) | 0,95 (0,86-1,04) | 1,03 (0,83-1,27) | 1,04 (0,94-1,15) |

Примечания: Д – диуретики; β-Б – β-адреноблокаторы. Исследования, включенные в 2 метаанализа, незначительно различались. В первом, проведенный Turnbull и соавт. [19], вошли 27 исследований с 1985 по 2003 год, конечными точками в которых были хроническая СН и летальность; во втором, проведенном Verdecchia и соавт. [20], сравнивались ингибиторы АПФ и БКК по данным 29 исследований по предупреждению инсульта и ИБС, выполненных с 1996 до 2004 года.

участников исследования. Продемонстрированы различия в риске развития неблагоприятных исходов в зависимости от достигнутого уровня АД. ДАД снизилось на 20,3; 22,3 и 24,3 мм рт. ст. соответственно в группах с целевым уровнем данного показателя не выше 90; 85 и 80 мм рт. ст. соответственно. Применение фелодипина в монотерапии или в комбинации с ингибитором АПФ либо β -адреноблокатором не только обеспечивало существенное снижение АД, но и способствовало уменьшению риска сердечно-сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смерти). При этом наименьшее число неблагоприятных исходов было отмечено при ДАД 82,6 мм рт. ст., а самый низкий уровень смертности – при ДАД 86,7 мм рт. ст. Дальнейшее снижение АД также было безопасным. Помимо этого, была подтверждена целесообразность применения фелодипина при АГ у лиц пожилого возраста.

Особо следует остановиться на когорте пациентов с СД. В этой подгруппе лечение, основанное на фелодипине, оказывалось значительно более эффективным при целевом ДАД <80 мм рт. ст. При этом риск развития неблагоприятных исходов оказался на 51% меньше, чем при целевом ДАД <90 мм рт. ст. Эти данные были учтены при составлении рекомендаций по более жесткому контролю АД у пациентов с СД.

В рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании FEVER (Felodipine Event Reduction Study) [28] оценивалось влияние различных стратегий лечения, основанных на приеме гидрохлортиазида и/или фелодипина, на развитие сердечно-сосудистых осложнений. В исследование вошли 9800 пациентов в возрасте 50-79 лет с АГ (АД 140-180/90-100 мм рт. ст.) и наличием одного или более дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска. В соответствии с протоколом исследования пациенты в течение 6 нед получали гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут (другие антигипертензивные препараты были исключены у 89% участников, ранее получавших лечение). Далее пациенты с ДАД 90-100 мм рт. ст. и/или систолическим АД (САД) 140-160 мм рт. ст. были рандомизированы на 2 группы: гидрохлортиазид + фелодипин и гидрохлортиазид + плацебо. По усмотрению врача-исследователя допускалось добавление диуретика или других антигипертензивных препаратов. Наиболее часто назначались

диуретики, ингибиторы АПФ и БКК. Вместе с тем 66,1% пациентов в группе фелодипина и 57,7% в группе плацебо получали только терапию этими препаратами в течение всего периода исследования. Исследование завершилось, когда было зарегистрировано необходимое количество первичных конечных точек (400).

К концу наблюдения (через 60 мес) САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. достигли больше пациентов из группы фелодипин + гидрохлортиазид по сравнению с участниками группы плацебо + гидрохлортиазид (табл. 7).

Установлено, что на фоне лечения фелодипином наблюдалось снижение развития первичной конечной точки (фатальных и нефатальных инсультов) на 27% ($p=0,001$) (табл. 8).

В группе фелодипина и гидрохлортиазида продемонстрировано более существенное снижение вторичных конечных точек, чем в группе плацебо + гидрохлортиазид: всех сердечно-сосудистых событий – на 27% ($p<0,001$), общей смертности – на 31% ($p=0,006$), сердечно-сосудистой смертности – на 33% ($p=0,019$), коронарных событий – на 32% ($p=0,024$), СН – на 30% ($p=0,239$), рака – на 36% ($p=0,017$).

Отмечена хорошая переносимость обоих режимов терапии. Вместе с тем в группе фелодипина отмечались более частые приливы (1,4 против 0,2%; $p<0,001$) и отеки голеней (1,0 против 0,37%; $p<0,001$), но значительно реже отмечалась усталость (0,64 против 1,05%; $p=0,037$) в сравнении с группой плацебо. В обеих группах не выявлено различий по частоте возникновения головокружения, головной боли и сердцебиения.

В исследовании Г.В. Дзяка и соавт. [29] изучена эффективность БКК фелодипина (Фелодип, «Тева») у 60 пациентов с эссенциальной АГ I и II ст. (средний возраст 46,7±4,1 года). Препарат назначался в суточной дозе 5 мг в 1 прием. В случае недостижения целевого АД через 2 нед дозу фелодипина удваивали, а через 4 нед добавляли метопролол (форма с замедленным высвобождением препарата) в суточной дозе 100 мг. Продемонстрировано, что применение фелодипина в монотерапии (в средней дозе 7,4±2,1 мг/сут) у пациентов с эссенциальной АГ I и II ст. обеспечивает надежный контроль показателей АД: целевой уровень АД через 3 мес лечения наблюдали у 81,6% пациентов. При этом 42 больных принимали фелодипин в суточной дозе 10 мг, а

11 пациентов получали комбинированную антигипертензивную терапию. На фоне терапии фелодипином наблюдали достоверное снижение офисного, среднесуточного, а также дневного и ночного САД и ДАД у больных АГ I и II ст. Не отмечено побочных эффектов, потребовавших отмены терапии. Лишь у 6,7% пациентов отмечена пастозность нижних конечностей, покраснение лица.

В другом исследовании, проведенном Ю.В. Котовской и соавт. [30], оценена эффективность и переносимость терапии, основанной на дигидропиридиновом БКК II поколения фелодипине, по сравнению со стандартным лечением АГ в условиях стационара. В исследование были включены 150 пациентов, 100 из них (средний возраст 64,3±8,1 года, АД при рандомизации 163,2±10,3/98,2±6,5 мм рт. ст.) фелодипин назначался как первый препарат с последующим добавлением других гипотензивных средств после отмены неэффективного предшествующего лечения, в случае непереносимости предшествующей терапии или как дополнение к предшествующей недостаточно эффективной антигипертензивной терапии. Группу сравнения составили 50 пациентов, получавших стандартную терапию (средний возраст 66,0±8,4 года, АД при рандомизации 162,4±9,3/99,3±6,4 мм рт. ст.). При выписке в группе фелодипина монотерапии в дозе 10 мг/сут получали 6% больных, двухкомпонентную комбинированную терапию – 25%, трехкомпонентную – 29%, четырехкомпонентную – 40%. В группе стандартной терапии все пациенты получали комбинированную терапию: трехкомпонентную – 48%, четырехкомпонентную – 52%. В группе фелодипина по сравнению с группой традиционного лечения антигипертензивная терапия достоверно реже корректировалась (0,8±0,6 против 2,2±0,9; $p<0,05$), использовалось меньшее количество препаратов (3,03±0,95 против 3,52±0,5; $p<0,01$), чаще достигалось целевое АД (88 против 64%; $p=0,0075$), были достоверно меньшими различия между утренним и вечерним АД при самоконтроле. В группе фелодипина оценка пациентами самочувствия увеличилась с 2,7±0,8 до 4,3±0,6 балла, в группе сравнения – с 2,6±0,7 до 4,4±0,5 балла (в обоих случаях $p<0,01$). Авторы заключили, что применение фелодипина для лечения больных АГ в условиях стационара позволяет достигать целевого АД с использованием меньшего количества препаратов. Терапия фелодипином безопасна и хорошо переносится больными.

Продемонстрировано сходное гипотензивное действие фелодипина с другими антигипертензивными препаратами при существенно лучшей переносимости фелодипина. Так, при сравнении фелодипина и нифедипина (ретардная форма) у больных мягкой и умеренной АГ в 9-недельном многоцентровом открытом исследовании гипотензивная активность 5-10 мг фелодипина соответствовала таковой 20 мг нифедипина, принимаемого дважды в день. В то же время выраженность побочных эффектов на фоне нифедипина была несколько больше и потребовала отмены препарата в 2 случаях [31]. Отмечено, что фелодипин по антигипертензивной эффективности не уступает блокатору рецепторов ангиотензина II лосартану [32].

Теоретическим обоснованием для сочетанного применения дигидропиридиновых БКК и ингибиторов АПФ могут служить данные рандомизированных клинических исследований, результаты которых свидетельствуют о более высокой эффективности начальной терапии

препаратами этих двух классов по сравнению с монотерапией каждым из них [33]. Так, в исследовании LEVEL [34] антигипертензивный эффект низкодозовой комбинации ингибитора АПФ эналаприла и БКК фелодипина оказался более выраженным по сравнению с таковым более высокой дозы эналаприла.

Данные многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования (Enalapril-Felodipine ER Factorial Study) [35] с участием 707 пациентов с уровнем ДАД 95-115 мм рт. ст., получавших комбинированную терапию эналаприлом (5-10 мг) и фелодипином ER (2,5; 5; 10 мг) в течение 8 нед, убедительно свидетельствуют о способности такой лекарственной комбинации контролировать уровень суточного АД у больных. Оценка антигипертензивной эффективности через 1 год [35] проведена у 502 участников проекта. Установлено, что у 407 (81%) респондентов САД было <90 мм рт. ст. или снижалось от исходного на ≥ 10 мм рт. ст.; такой ответ отмечен у 331 больного (66%), получавших комбинацию эналаприла с фелодипином, и у 76 больных (15%), дополнительно получавших гидрохлортиазид 12,5 мг. Отмечено, что побочные эффекты (отеки, астения/усталость, головокружение, кашель и головная боль) на фоне комбинированной терапии встречались редко, часто были транзиторными и не требовали коррекции дозировки препаратов.

Артериальная жесткость как фактор кардиоваскулярного риска

Результаты исследований свидетельствуют о том, что скорость пульсовой волны (СПВ) является прямым показателем артериальной жесткости и может быть лучшим предиктором последующих сердечно-сосудистых событий по сравнению с известными факторами риска, такими как возраст, АГ, гиперхолестеринемия и СД. Исследования с оценкой СПВ позволили установить, что увеличение артериальной жесткости может быть предиктором кардиоваскулярного риска у практически здоровых лиц [36], пациентов с СД [37], конечной стадией почечной недостаточности [38] и пожилых людей [39]. Продемонстрировано, что артериальная жесткость является предиктором смертности у больных АГ [40]. Так, в популяционном исследовании Copenhagen County population [41] продемонстрировано, что увеличение СПВ (>12 м/с) ассоциируется с увеличением на 50% риска сердечно-сосудистых событий. Кроме того, прогностическое значение СПВ установлено в японском исследовании [42], в котором продолжительность наблюдения составила в среднем 8,2 года. Увеличение жесткости аорты также является независимым предиктором диастолической дисфункции у пациентов с АГ [43, 44].

В китайском исследовании [45], включавшем 260 пациентов с мягкой и умеренной АГ, изучена антигипертензивная эффективность фелодипина и его влияние на СПВ. Отмечено снижение САД и ДАД на 21,4/14,2 мм рт. ст. ($p<0,01$) и 24,8/17,5 мм рт. ст. ($p<0,01$) через 2 и 14 нед лечения фелодипином соответственно. Это сопровождалось снижением СПВ у обследованных пациентов соответственно на 0,58 м/с ($p<0,05$) и 0,86 м/с ($p<0,05$) после 2- и 14-недельного лечения. Побочные эффекты наблюдались у 56 больных (21,5%) и включали головную боль, головокружение, покраснение лица, однако тяжелых нежелательных явлений не отмечено.

Продолжение в № 22/2010 г.



| Этапы лечения | Последовательность добавления препаратов |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Фелодипин 5 мг |
| 2 | Фелодипин 5 мг + ингибитор АПФ или β -адреноблокатор |
| 3 | Фелодипин 10 мг + ингибитор АПФ или β -адреноблокатор |
| 4 | Фелодипин 10 мг + ингибитор АПФ или β -адреноблокатор в удвоенной дозе |
| 5 | Фелодипин 10 мг + ингибитор АПФ или β -адреноблокатор + диуретик |

| САД, мм рт. ст. | Фелодипин (%) | Плацебо (%) | ДАД, мм рт. ст. | Фелодипин (%) | Плацебо (%) |
|-----------------|---------------|-------------|-----------------|---------------|-------------|
| <140 | 55,4 | 43,8 | <90 | 79,0 | 70,2 |
| 140-159 | 39,7 | 15,7 | 90-99 | 19,3 | 26,0 |
| 160-179 | 4,7 | 9,6 | 100-109 | 1,6 | 2,6 |
| ≥ 180 | 0,2 | 0,9 | ≥ 110 | 0,1 | 0,3 |

| | На 1000 пациенто-лет | | ОР | P |
|-------------|----------------------|---------|------|--------|
| | Фелодипин | Плацебо | | |
| Инсульты | 11,2 | 15,9 | 0,72 | 0,0002 |
| фатальные | 2,1 | 3,1 | 0,70 | 0,0002 |
| нефатальные | 9,1 | 12,7 | 0,72 | 0,0002 |