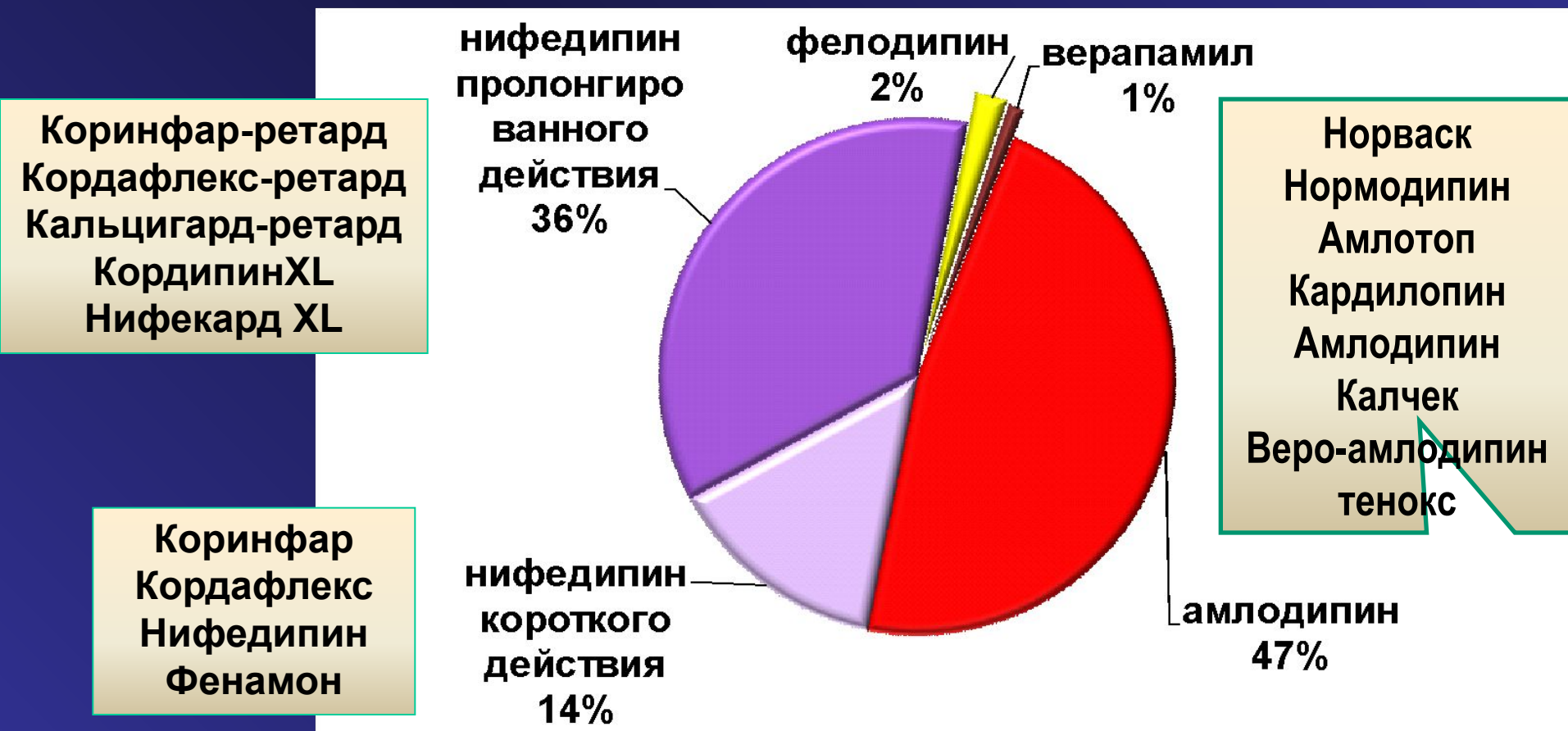


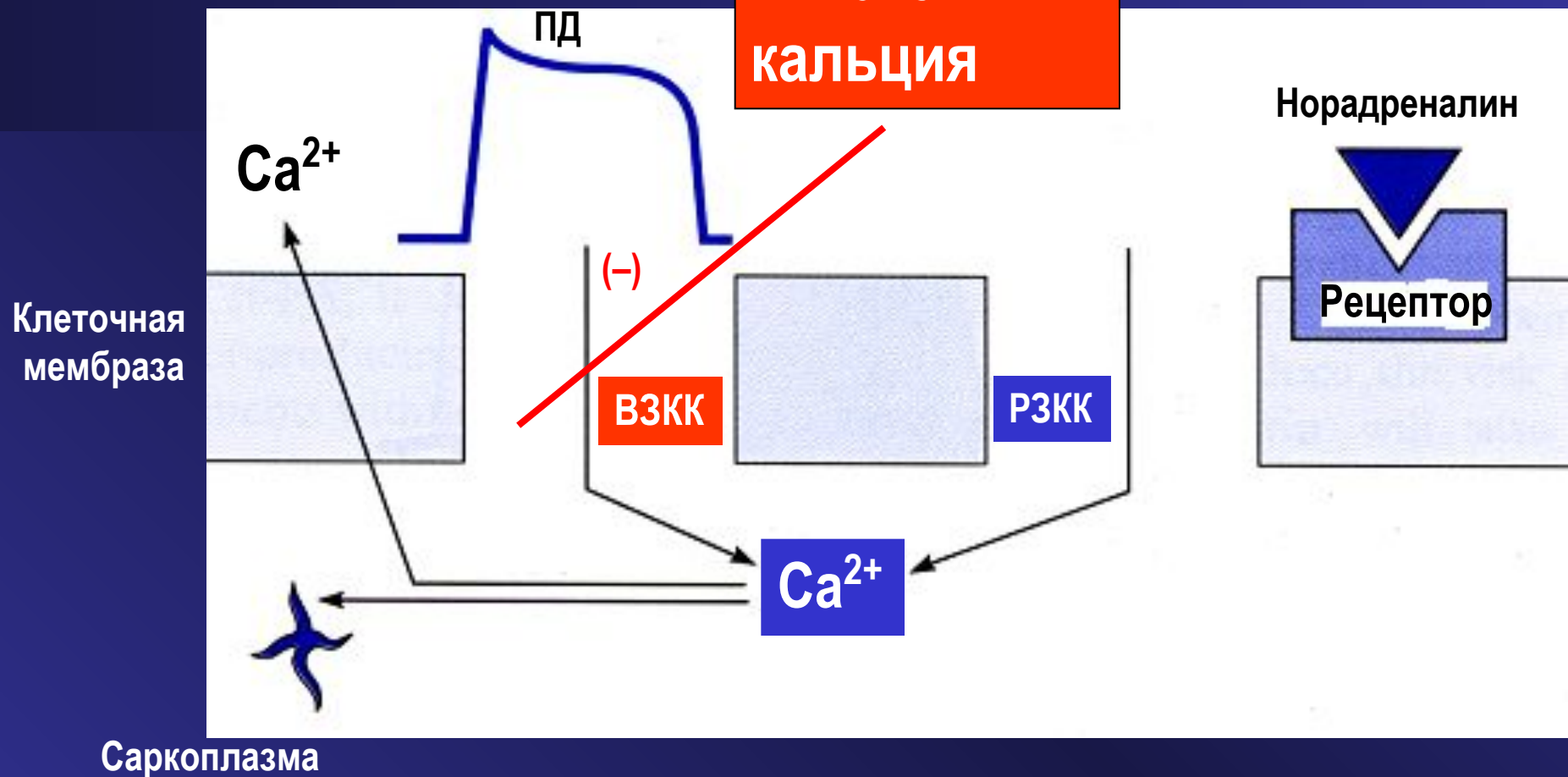
Антагонисты кальция

Характеристика препаратов группы антагонистов кальция



19 торговых наименований;
доля оригинальных препаратов – 13%

Антагониты кальция



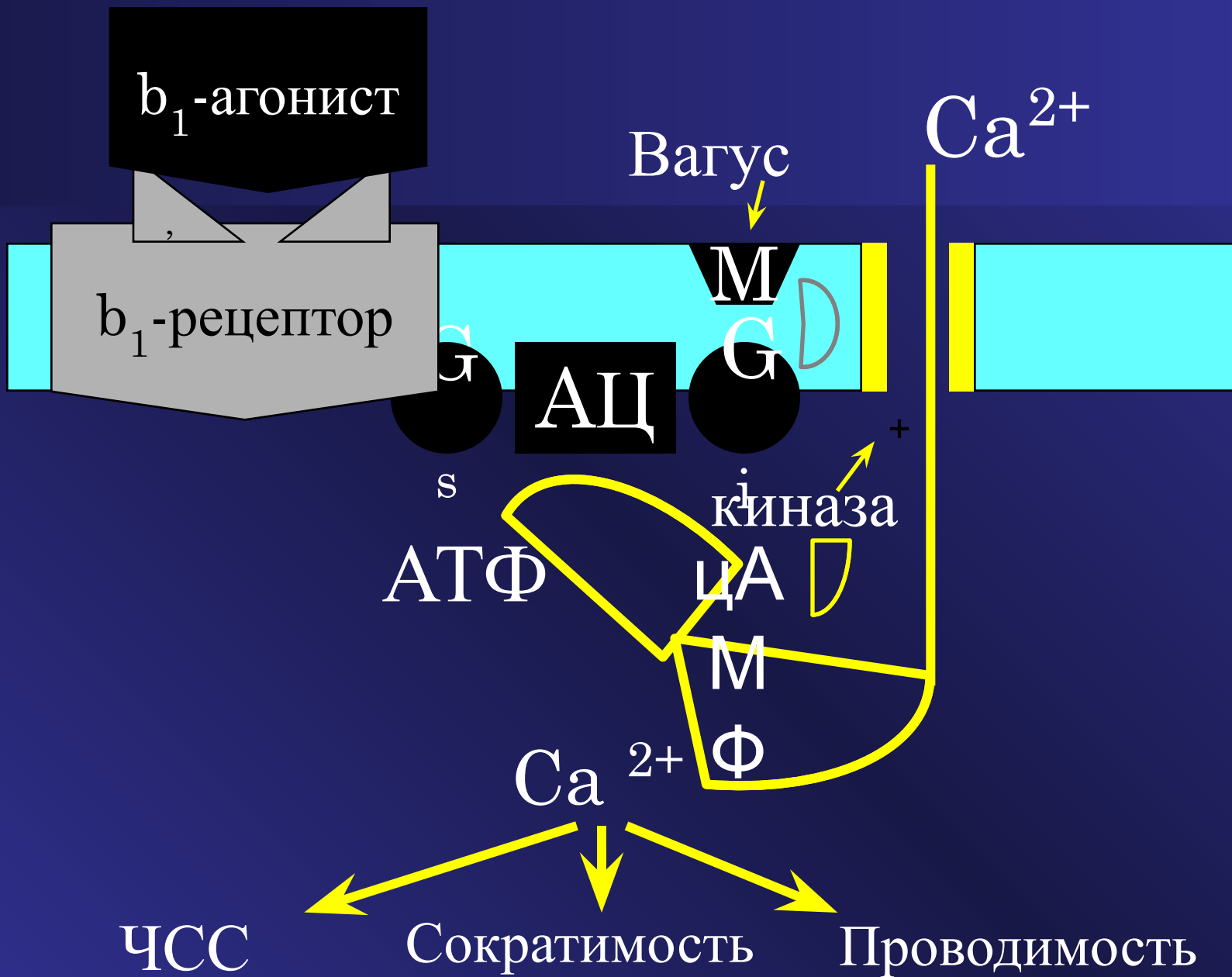
ПД – потенциал действия
ВЗКК – вольтаж-зависимые Са каналы
РЗКК – рецептор-зависимые Са каналы

Вольтаж-зависимые кальциевые каналы

- L-тип
(‘long’, сердце и гладкомышечные клетки)
- N-тип
(‘nerve’, нервная передача и распространение импульса)
- T-тип
(‘transient’, сердце, мышцы)

Блокаторы кальциевых каналов

- Блокада медленных кальциевых каналов L-типа
 - Удлиняют деполяризацию
 - ↑ ширины QRS
 - Блокируют SA и AV проводимость
 - вазодилататоры
 - церебропротекторы



Препараты, влияющие на кальциевые каналы



Современная номенклатура кальциевых каналов

Канал	Ст. наз-ван.	локализация	антагонисты	Ф-ция
Ca _v 1.1	L	Поперечные тубулы скелетных мышц	Дигидроперидины, фенилалкиламины, бензодиазепины	Сопряжение возбуждения и сокращения
Ca _v 1.2	L	Кардиомиоциты, гладкомышечные клетки, эндокринные клетки, нейрональные клетки и проксимальные дендриты	фенилалкиламины, бензодиазепины	То же, + распространение сигнала в синусовом и ав-узлах, регуляция транскрипции, секреция гормонов и синаптическая интеграция
Ca _v 1.3	L	эндокринные клетки, нейрональные клетки и дендриты, сенсорные, Кардиомиоциты, гладкомышечные клетки	фенилалкиламины, бензодиазепины	регуляция транскрипции, секреция гормонов и синаптическая интеграция, контроль ЧСС и ав-проводимости

Антагонисты кальция: механизм действия

дигидропиридины

- Минимальное действие на проводимость
- Преимущественная вазодилатация

Верапамил и дилтиазем

- Замедляют AV проведение
- Снижают автоматизм SA узла
- Уменьшают ЧСС

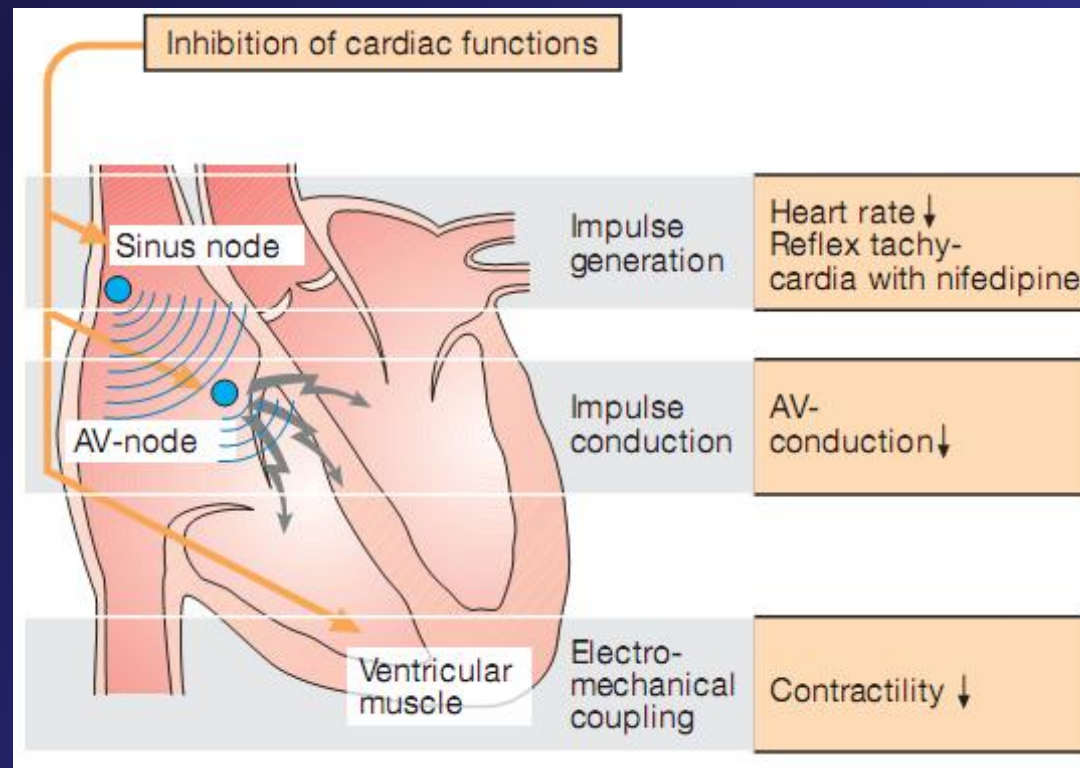
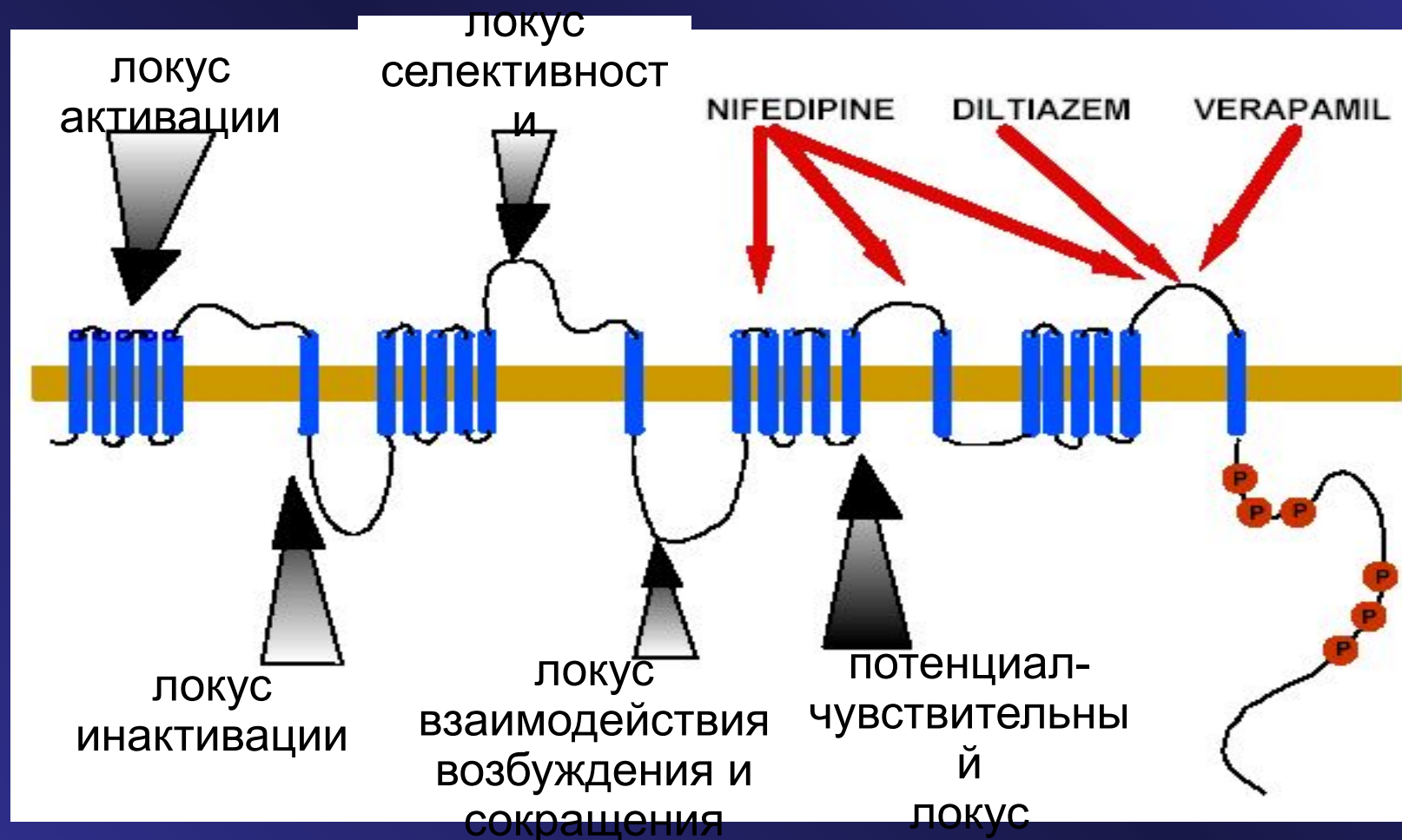


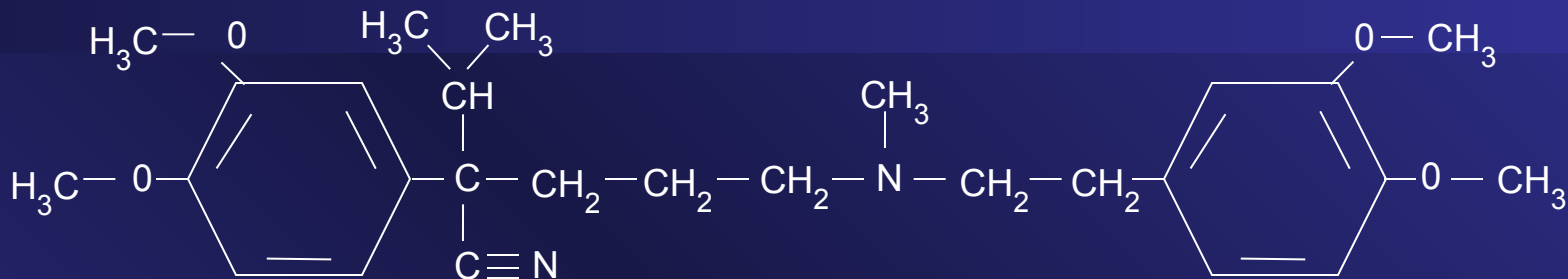
СХЕМА СТРУКТУРЫ α_1 -СУБЪЕДИНИЦЫ



Точка приложения антагонистов кальция

- Вольтаж-зависимые каналы L-типа и рецептор-зависимые каналы
- Точка связывания с протеинами кальциевого канала разная для всех типов АК:
 - Отрицательный инотропный эффект (каналы L-типа кардиомиоцитов) – все типы
 - Задержка восстановления активности каналов клеток проводящей системы (верапамил > дилтиазем >> нифедипин)
 - Почти не влияют на нервную ткань

Классификация антагонистов кальция



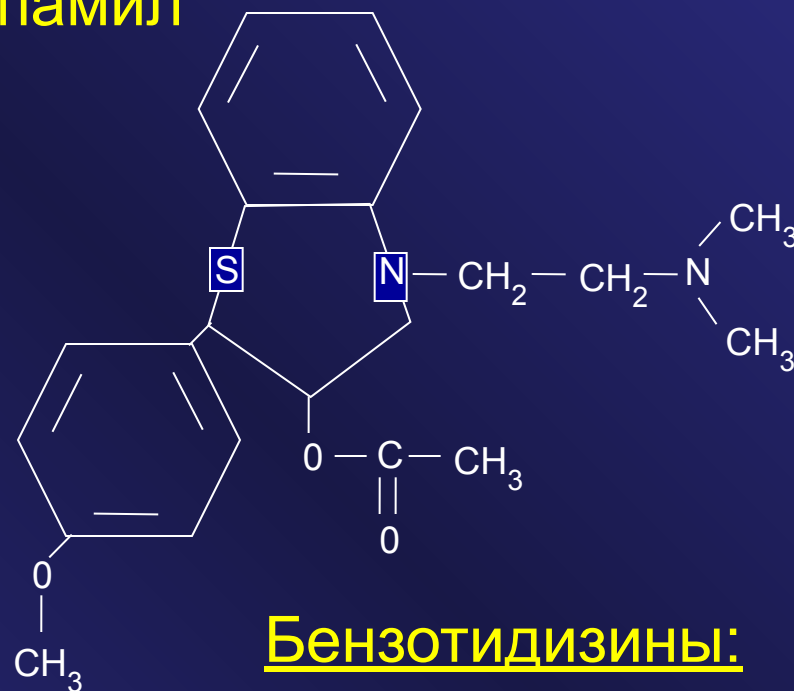
Фенилалкиламины:

верапамил



Дигидропиридины:

нифедипин, фелодипин, амлодипин,



Бензотидизины:

дилтиазем

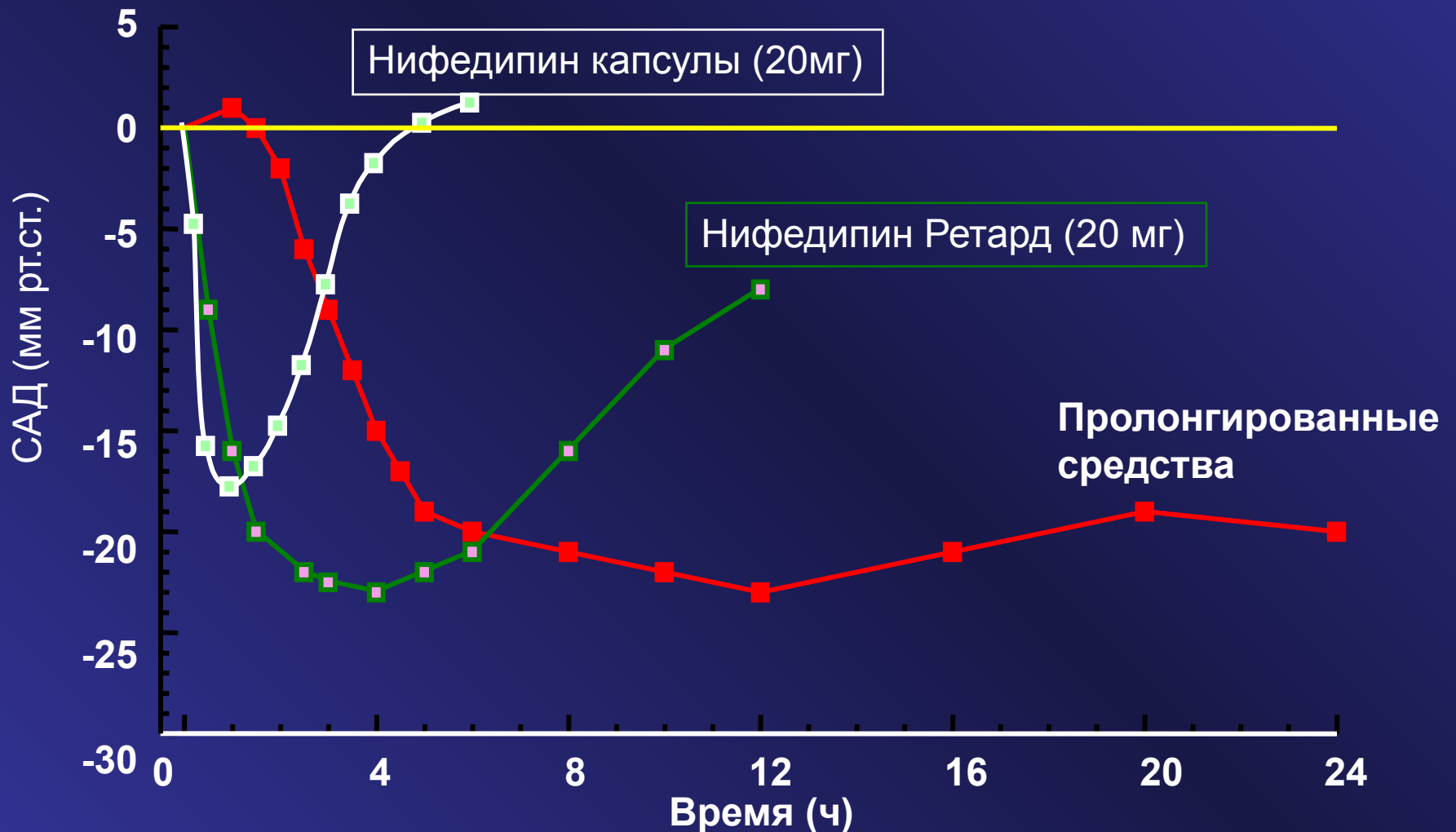
ТКАНЕВАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ

Препараты	Миокард	Проводящая система сердца	Гладкая мускулатура сосудов
НИФЕДИПИН	+	-	++
АМЛОДИПИН	+	-	++++
ФЕЛОДИПИН	+	-	++++
НИМОДИПИН	+	-	++++ МОЗГОВЫЕ
ИСРАДИПИН	+	-	++++
НИКАРДИПИН	+	-	++++
НИТРЕНДИПИН	+	-	+++
НИСОЛДИПИН	+	-	++++ коронарные
ЛАЦИДИПИН	+	-	++++
ДИЛТИАЗЕМ	+	+	+
ВЕРАПАМИЛ	+	+	+

Влияние АК на сердечно-сосудистую систему

	Дегидро- перидины	Фенил- алкил- амины	Бензо- диазепины
Тонус периферических сосудов	↓↓↓	↓	↓↓
Тонус коронарных сосудов	↓↓	↓↓	↓↓
ЧСС	↑	↓↓	↓
Сократимость миокарда	0	↓↓↓	↓↓
Проводимость миокарда	0	↓↓↓	↓↓

Влияние различных форм антагонистов кальция на САД – плацебо-контролируемое: пациенты с АГ



Влияние различных форм антагонистов кальция на ЧСС: пациенты с АГ



Показания к назначению:

- Стенокардия
- Гипертоническая болезнь
- Систолическая АГ (длительно действующие дигидропиридины)
- Вариантная (вазоспастическая) стенокардия
- Заболевания периферических артерий *
- Мигрень (недигидропиридиновые) *
- Тахиаритмии (недигидропиридиновые) *
- Инфаркт миокарда (недигидропиридиновые) *
- АГ, вызванная циклоспорином *
- Сахарный диабет с протеинурией *

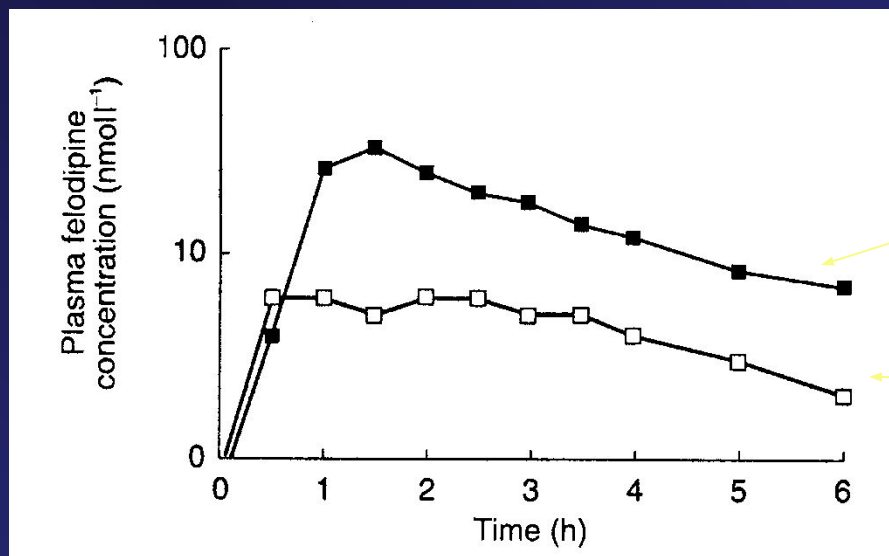
Показания к назначению АК

ПРЕПАРАТ	ПОКАЗАНИЯ
Дигидропиридины	
Нифедипин	АГ, стенокардия
Амлодипин	АГ, стенокардия, ХСН
Фелодипин	АГ, ХСН
Исрадипин	АГ
Никардипин	АГ, стенокардия
Нимодипин	Субарахноидальное кровоизлияние
Нисолдипин	АГ, стенокардия

Фармакокинетика антагонистов кальция

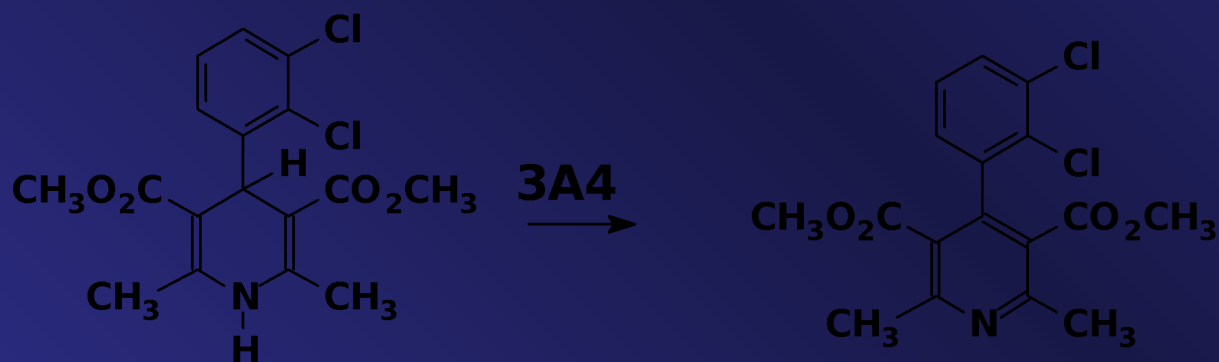
Препарат	Абсорбция (%)	Био-доступность (%)	Связь с белками (%)	Время полувыведения, ч
Верапамил	>90	10-35	83-92	2.8-6.3*
Дилтиазем	>90	41-67	77-80	3.5-7
Нифедипин	>90	45-86	92-98	1.9-5.8
Никардипин	-100	35	>95	2-4
Исрадипин	>90	15-24	>95	8-9
Фелодипин	-100	20	>99	11-16
Амлодипин	>90	64-90	97-99	30-50

Грейпфрутовый сок и фелодипин: концентрация в плазме



5 мг + сок

5 мг



Грейпфрутовый сок и антагонисты кальция

- Взаимодействие обнаружено также и для
 - Нифедипина
 - Нисолдипина
 - Верапамила

Антагониты кальция

Препарат	Доза	Метаболизм
Верапамил	80-120 мг 3-4 р/сут SR: 180-480 мг/сут	Печень
Дилтиазем	30-90 мг 3-4 р/сут CD: 120-480 мг/сут	60% Печень 40% Почки
Нифедипин	10-30 мг 4 р/сут XL: 90 мг/сут	Печень
Амлодипин	2.5-10 мг/сут	Печень
Фелодипин	2.5-10 мг/сут	Печень
Никардипин	20-40 мг 3 р/сут SR: 30-60 мг 2 р/сут	Печень

Эволюция антагонистов кальция

Первое поколение: обычные (многократный приём)

Верапамил, Дилтиазем

Нифедипин, Фелодипин, Исрадипин, Никардипин, Нитрендипин

Второе поколение: модифицированное высвобождение
(один/два раза в сутки)

Верапамил SR, Нифедипин XL/GITS, Фелодипин ER, Дилтиазем CD, Исрадипин CR

Третье поколение: свойственно длительное действие

1. Длительное плазменное время полу-жизни

2. Длительное тканевое/мембранное
время полу-жизни

Амлодипин 5-10 мг

мг

Лерканидипин 10-20

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ ПРИ АГ

Выбор гипотензивного препарата

- Основной успех терапии определяется самим фактом снижения АД
- Основные группы гипотензивных препаратов:
 - тиазидные диуретики*
 - антагонисты кальция
 - ингибиторы АПФ
 - блокаторы ангиотензиновых рецепторов
 - β -блокаторы*

Все эти группы препаратов могут быть использованы в виде монотерапии и в комбинации

*комбинация Д+ББ не рекомендована при метаболическом синдроме

Антагонисты кальция при АГ

Исследование	n	Препарат	Больные	Результат
STONE	1,632	Нифедипин vs плацебо	АГ	60% ↓ всех событий
SYST-EUR	4,695	Нитрендипин vs плацебо	ИСАГ	42% ↓ ОНМК
SYST-CHINA	4,394	Нитрендипин vs плацебо	АГ	↓ смертность, инсульт, с-с события
STOP-2	6,628	иАПФ/АК vs ББ/диуретик	АГ	Снижение риска в 2 группах

Gong L, et al. J Hypertens 1996;14:1237–45.
Hansson L, et al. Lancet 1999;354:1751–6.
Liu L, et al. J Hypertens 1998;16:1823–9.
Staessen J, et al. Lancet 1997;350:757–64.

Антагонисты кальция при АГ

Исследование	n	Препарат	Больные	Результат
INSIGHT	6,321	Нифедипин vs диуретик	АГ + ф-ры риска	Нет различий в эффективности
NORDIL	10,881	Дилтиазем vs диуретик/бб	АГ	Нет различий в эффективности
ALLHAT	42,448	Амлодипин, лизиноприл, хлорталидон	АГ высокий риск	Нет различий в эффективности

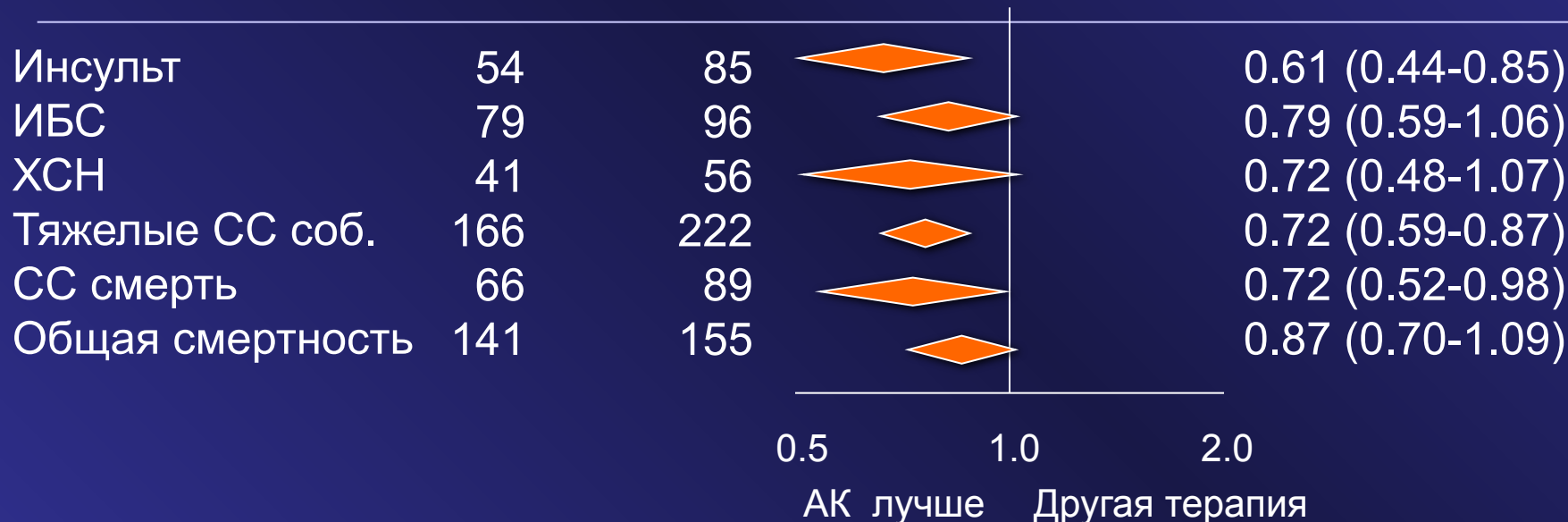
ALLHAT Officers. JAMA 2002;288:2981–97.
Brown M, et al. Lancet 2000;356:366–72.
Hansson L, et al. Lancet 2000;356:359–65.

Относительный риск сердечно-сосудистых событий и смертность – АК против плацебо

Количество событий *

АК (n = 2815) Плацебо (n = 2705)

Степень риска (95%ДИ)



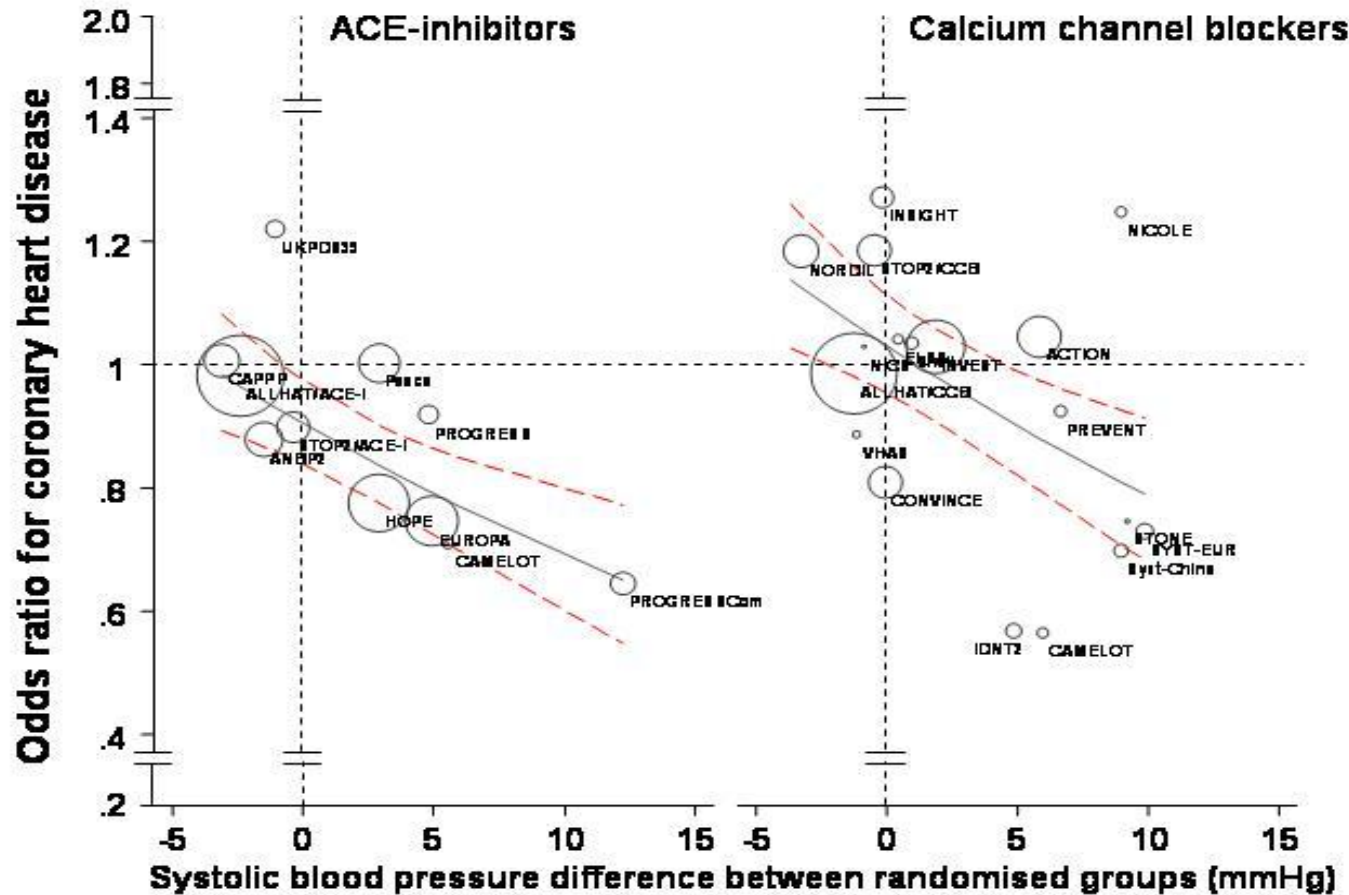
* Включая исследования PREVENT и Syst-Eur

Ромбы представляют 95% ДИ для групповой оценки эффекта и центрированы в соотв. с групповой степенью риска

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000

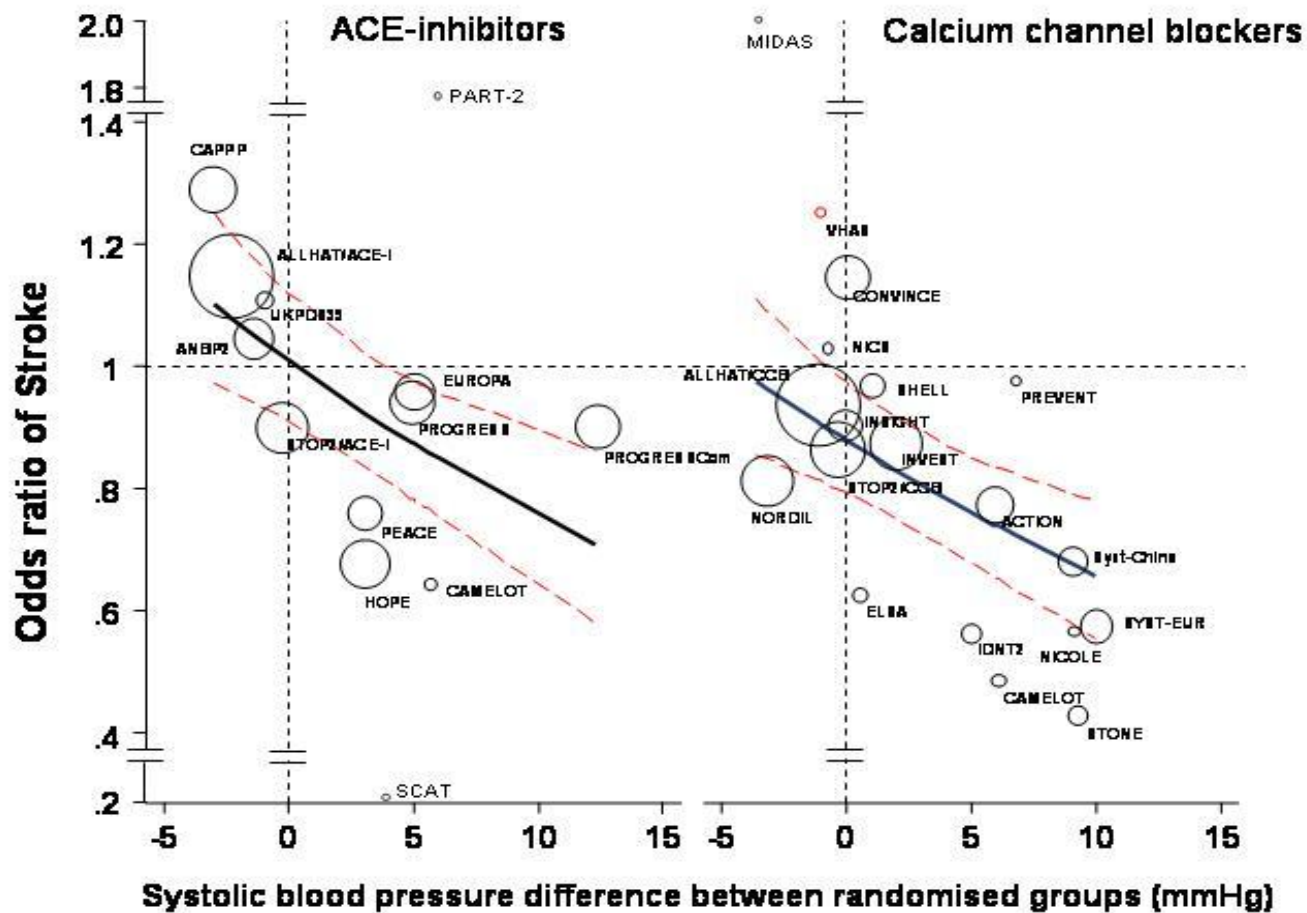
Снижение САД и профилактика ИБС при лечении иАПФ и антагонистами Са

A Metaregression analysis



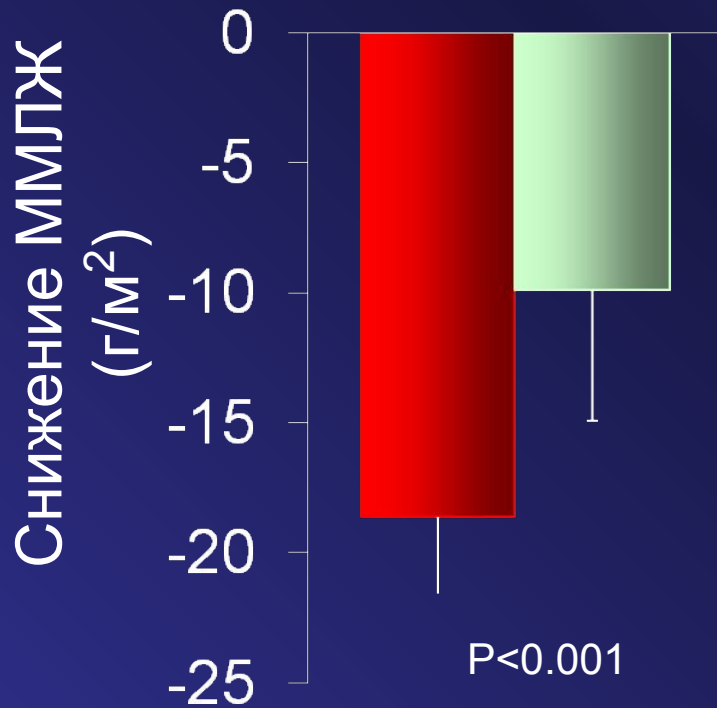
Снижение САД и профилактика ОНМК при лечении иАПФ и антагонистами Са

A Metaregression analysis



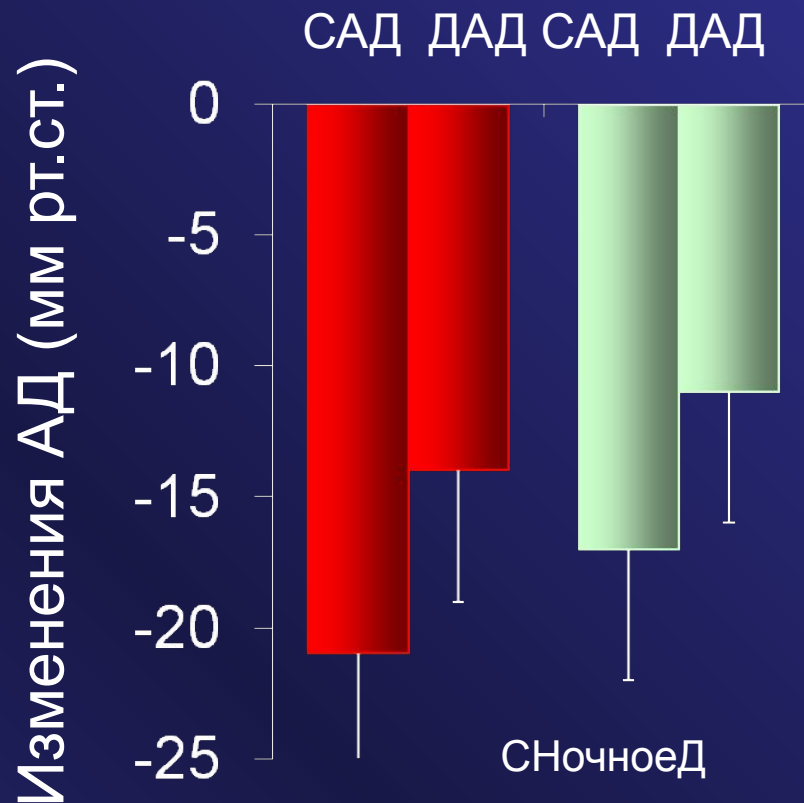
АК И ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ

ВЛИЯНИЕ ЛЕРКАНИДИПИНА НА ГИПЕРТРОФИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА



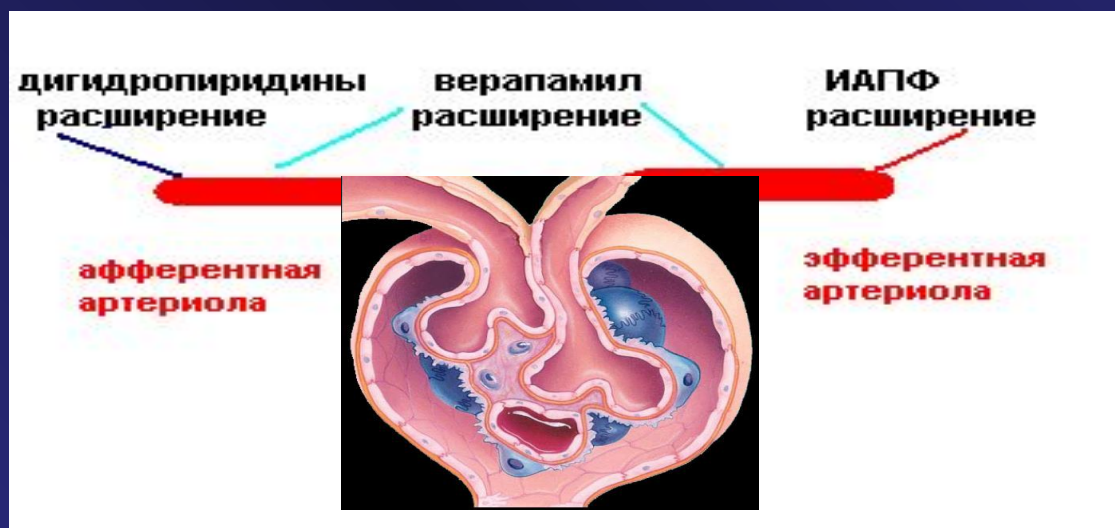
■ Лерканидипин 10 мг/сут

■ Лозартан 50 мг/сут



Влияние на внутриклубочковую гемодинамику

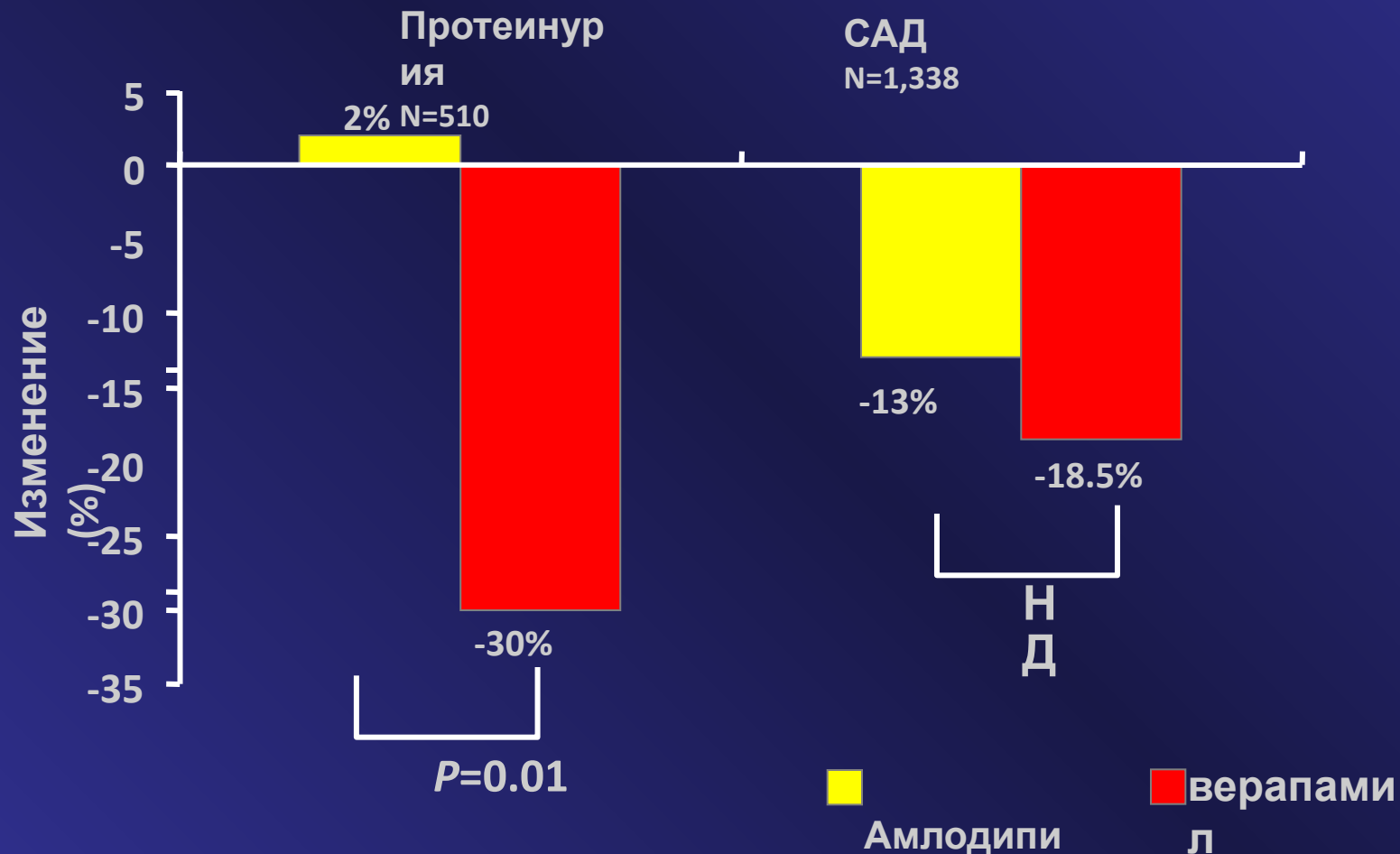
	дигидропиридины	Дилтиазем / Верапамил	ИАПФ
Внутриклубочков ое давление	↑	↓	↓ ↓
альбуминурия	↑	↓	↓ ↓
Мезангиальный матрикс	↑ ↓	↓	↓ ↓



Антигипертензивные препараты при ХБП: антагонисты кальция

- Могут использоваться и эффективны у больных с недиабетической ХБП
- Только недигидроперидиновые препараты способны замедлить прогрессирование ХБП
- Нет доказательств эффективности очень высоких доз

Эффективность антагонистов кальция

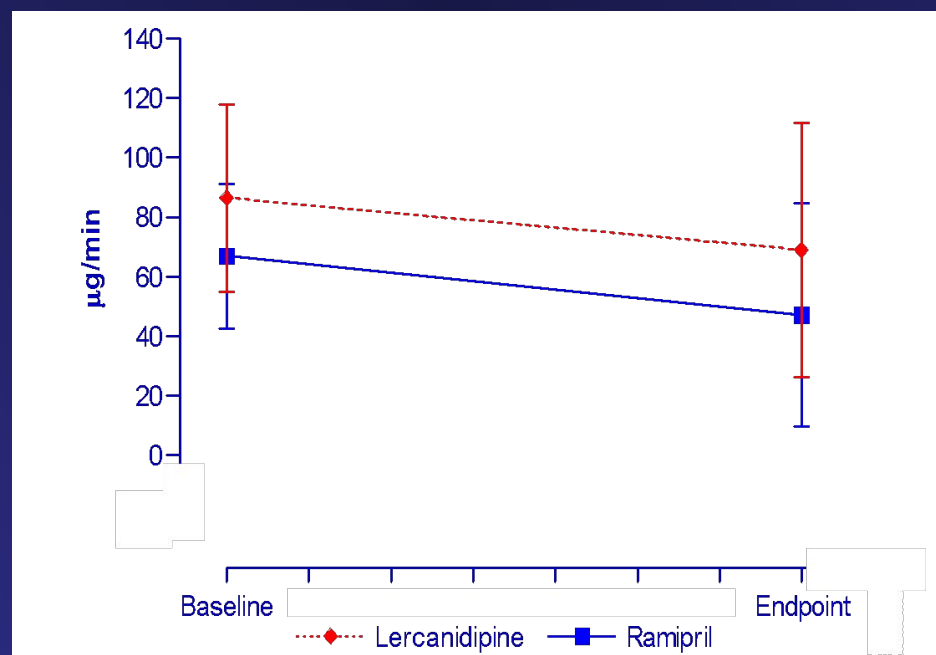


Bakris GL et al. *Kidney Int.* 2004. In press.

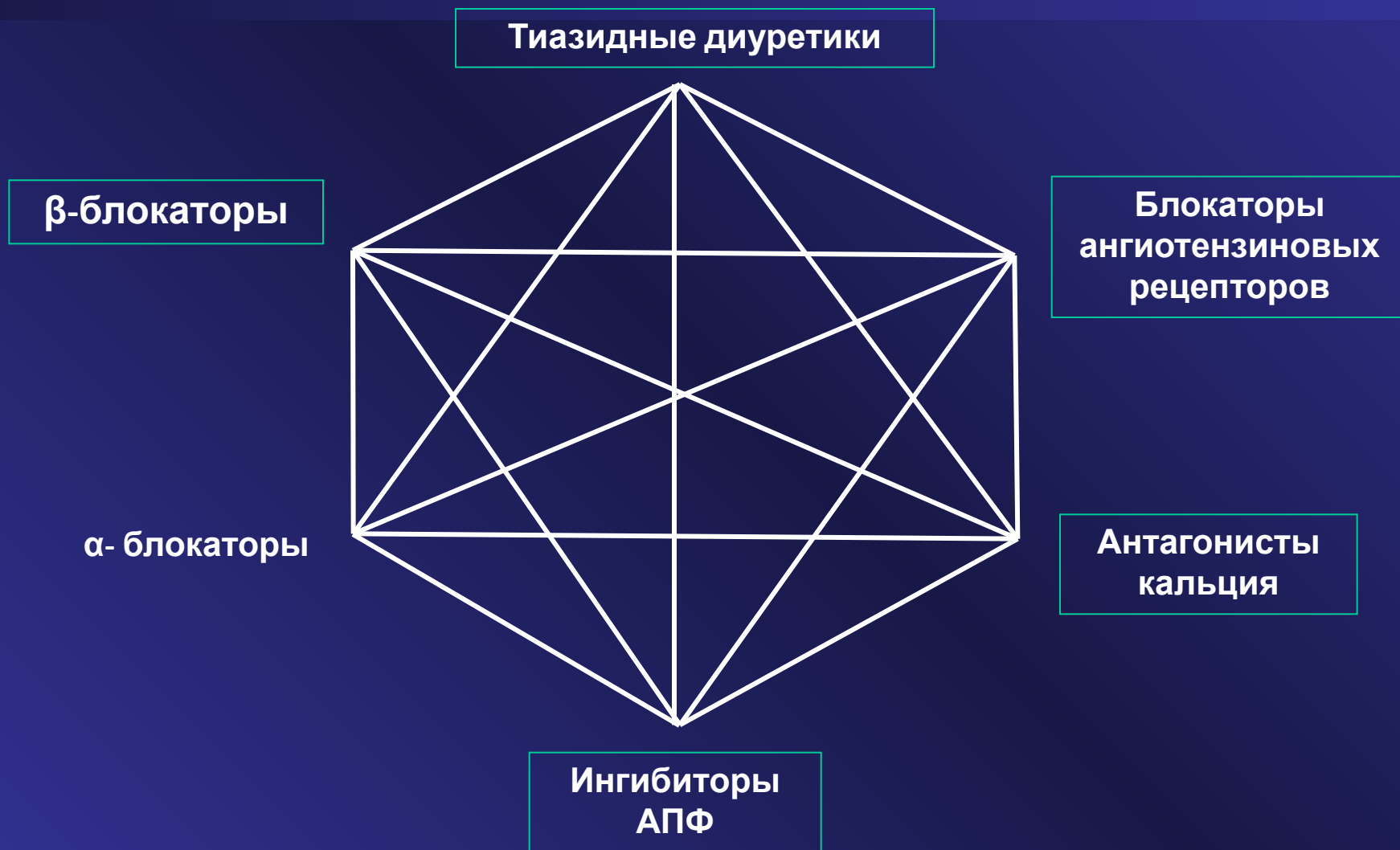
Systematic Review of 28 Studies

Исследование *DIAL*: Влияние на экскрецию альбумина.

	Лерканидипин	Рамиприл
Количество больных	64	66
СЭА (µг/мин) Исходно	86.5	66.9
СЭА (µг/мин) В конце исследования	69.0	47.2
Δ (µг/мин) Исходно/В конце иссл.	-17.4	- 19.7



Рациональные комбинации гипотензивных препаратов



Рациональные комбинации антигипертензивных средств



Результаты исследования ACCOMPLISH

С-с смертность / заболеваемость

С.С. смертность

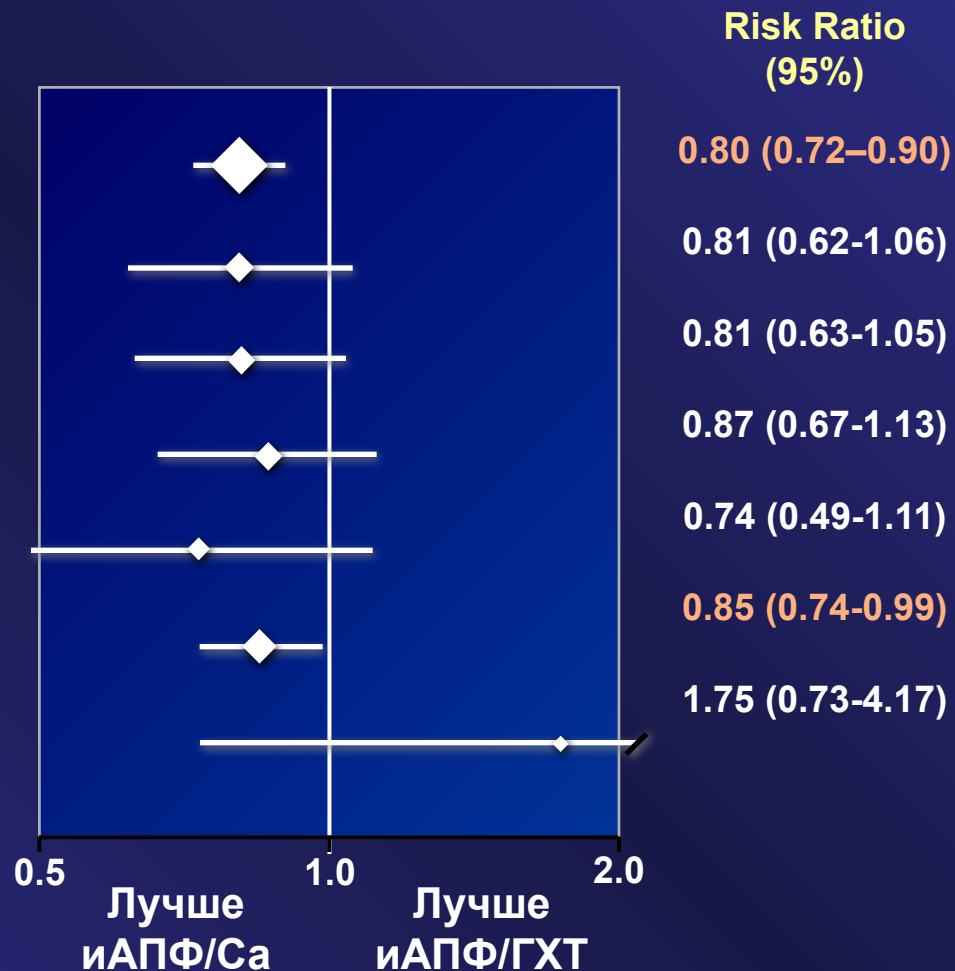
Нефатальный ИМ

Нефатальный ОНМК

Госпитализация в связи с НС

Процедуры реваскуляризации

Внезапная смерть с реанимацией



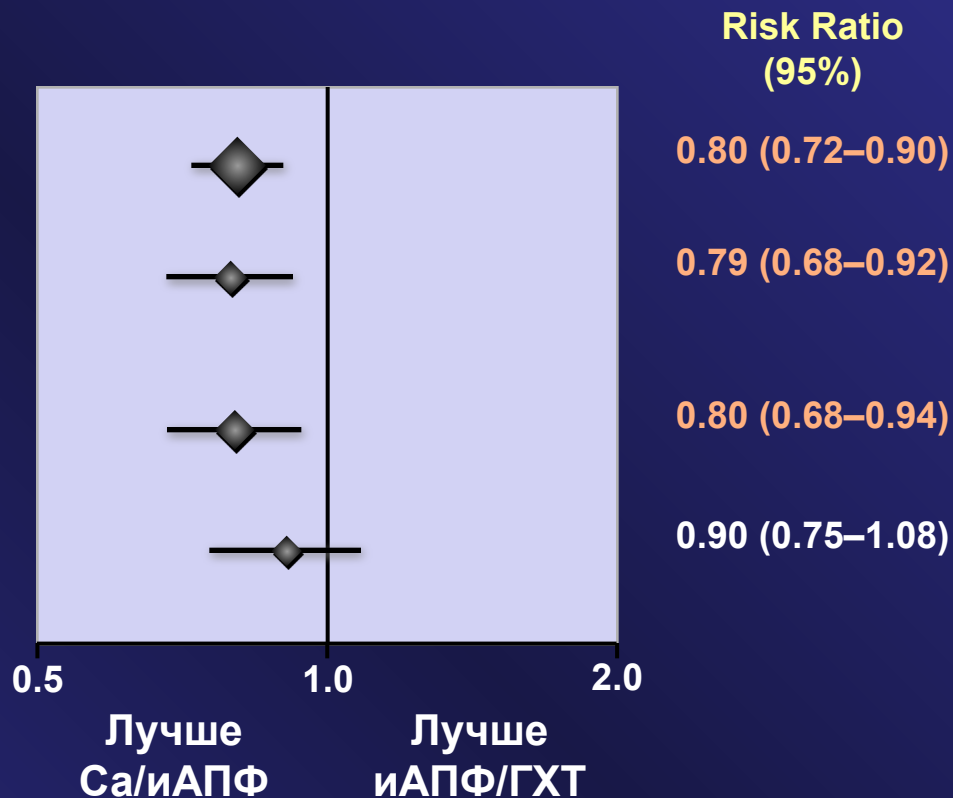
Результаты исследования “ACCOMPLISH”

С-с заболеваемость/смертность

Первичная реваскуляризация

Жесткие коронарные КТ (смерть, ИМ,
ОНМК)

Общая смертность



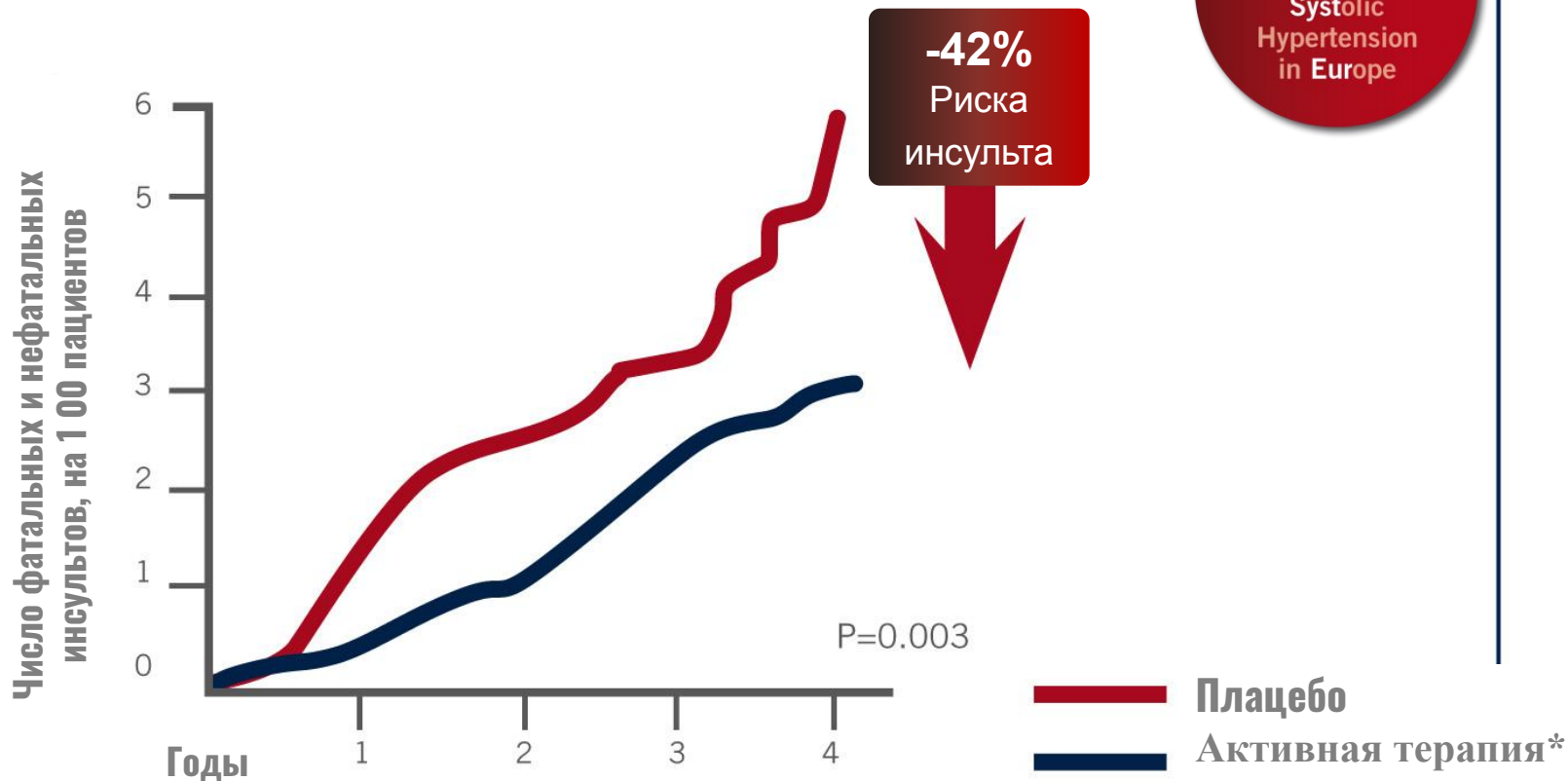
Показания к комбинированной терапии

Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	БРА/иАПФ с ТД или АК
Бессимптомный атеросклероз	БРА/иАПФ с АК
Микроальбуминурия	БРА/иАПФ с ТД
Поражение почек	БРА/иАПФ с ТД
Ассоциированные клинические состояния	
Предшествующее ОНМК	Любые рациональные комбинации АГП
Предшествующий ИМ	β -БАБ/АК с БРА/иАПФ, β -БАБ с АК
ИБС	β -АБ или АК с БРА или иАПФ
ХСН	БРА/иАПФ с β -АБ и ТД
Почечная недостаточность/протеинурия	БРА/иАПФ с петлевым диуретиком
Заболевания периферических артерий	АК с БРА/иАПФ
Особые клинические ситуации	
Пожилые	БРА/иАПФ с АК/ТД
ИСАГ	АК с ТД, АК или ТД с БРА/иАПФ
Метаболический синдром	БРА/иАПФ с АК/ТД
Сахарный диабет	БРА/иАПФ с АК/ТД
Беременность	Метилдопа с АК/ β -АБ

Снижение риска фатального и нефатального инсульта

Syst-Eur
Study

Systolic
Hypertension
in Europe



*Активная терапия: нитрендипин в дозе 10-40 мг/сут., с возможным добавлением эналаприла в дозе 5-20 мг/сут. и/или ЛХЗ в дозе 12,5-25 мг/сут. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Эффективность антигипертензивного лечения у пожилых

	EWPHE	MRC-Elderly	SHEP	STOP-H	Syst-China
Syst-Eur	(N = 840)	(N = 4396)	(N = 4736)	(N = 1627)	(N = 2394) (N = 4695)
ОНМК, %	-36	-25	-33	-47	-38 -42
ИБС, %	-20	-19	-27	-13	+6 -26
ХСН, %	-22	нет данных	-55	-51	-58 -27
% больных на комбинации	35	52 (b-блокатор)	44	67	11-26 26-36
		38 (диуретик)			

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ ПРИ ОИМ

Антагонисты кальция при ОИМ

Исследование	Препарат	Длительность	Смертность		Повторный ИМ	
			АК	Пл	АК	Пл
DAVIT 1	Верапамил 0,1 мг/кг в/в	1 неделя	6,4	5,6	3,2	2,1
DRS	Дилтиазем 360 мг/сут	2 недели	3,8	3,1	9,5	5,2
P.Sirnes	Нифедипин 50 мг/сут	6 недель	8,9	8,7	4,5	4,3
TRENT	Нифедипин 40 мг/сут	4 недели	6,7	6,3	1,2	2,1

Антагонисты кальция при ОИМ: Дилтиазем

- Недостоверное на 2% увеличение общей смертности
- 41% увеличение риска сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть и ИМ) у больных с ХСН
- 23% снижение риска сердечно-сосудистых событий у больных без ХСН

Антагонисты кальция при ОИМ : верапамил

- Нет снижения и увеличения смертности
- 20% снижение риска первого сердечно-сосудистого события (смерть или повторный ИМ)
- 19% снижение риска повторного ИМ

DAVIT I, DAVIT II, CRIS Trials

Алгоритм лечения стабильной ИБС



Важно:

- Препараты второй линии можно назначать только в том случае, когда препараты 1 линии (бета-блокаторы и антагонисты кальция) назначены в максимально возможной дозе и они недостаточно эффективны
- В этой же ситуации нужно рассмотреть вопрос о реваскуляризации

Антагонисты кальция в лечении стенокардии

- **Длительно-действующие АК могут использоваться**
 - Если β -блокаторы неэффективны или противопоказаны
 - Если длительно-действующие нитраты не переносятся
 - Для дополнительного контроля АД
 - У пациентов с вариантной стенокардией
- **Недигидропиридиновые БКК (верапамил, дилтиазем) предпочтительны**

Антагонисты кальция и атеросклероз

Исследование	n	Препарат	Больные	Результат
INTACT	425	Нифедипин vs плацебо	ИБС	28% ↓ новых случаев
REGRESS	885	Правастатин vs плацебо	Атеросклероз	50% новых случаев у больных принимавших АК
PREVENT	825	Амлодипин vs плацебо	ИБС	0.0126 мм ↓ ТИМ (амлодипин) 0.033мм ↑ ТИМ (плацебо)
J-MIC (B)	210	Нифедипин vs иАПФ	АГ и ИБС	Нифедипин лучше

Jukema J, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:425–30.
Lichtlen P, et al. Lancet 1990;335:1109–13.
Pitt B, et al. Circulation 2000;102:1503–10.

- **INTACTB** повторная коронарография показала, что терапия нифедипином предупреждает появление новых атеросклеротических поражений
- **INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)** – сравнительное изучение эффективности нифедипина и комбинации амилорида с гидрохлортиазидом. У пожилых пациентов, получавших диуретик, наблюдалось прогрессирующее утолщение КИМ сонных артерий, в то время как при лечении пролонгированными формами нифедипина их толщина существенно не изменилась

The ACTION study: nifedipine in patients with symptomatic stable angina and hypertension

Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 6(8), 1055–1062 (2008)

- Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование
- 7665 пациентов из 19 стран
- Нифедипин GITS 30 мг с титрованием через 6 недель до 60 мг (n=3825) или плацебо (n=3840)
- 52% страдали артериальной гипертензией
- Период наблюдения 5 лет

Исследование АСТІОН: результаты

	<i>Nifedipine GITS</i> Normotensive, n = 1847 Hypertensive, n = 1975	<i>Placebo</i> Normotensive, n = 1837 Hypertensive, n = 2002
Death from any cause		
– Normotensive	122 (1.33)	113 (1.24)
– Hypertensive	188 (1.94)	178 (1.81)
Primary end point for safety		
– Normotensive	244 (2.74)	213 (2.40)
– Hypertensive	317 (3.40)	345 (3.67)
Primary end point for efficacy		
– Normotensive	364 (4.28)	368 (3.84)
– Hypertensive	439 (4.90)*	500 (5.61)
Cardiovascular events		
– Normotensive	317 (3.73)	286 (3.35)
– Hypertensive	376 (4.20)*	450 (5.05)
Myocardial infarction		
– Normotensive	120 (1.34)	108 (1.21)
– Hypertensive	146 (1.55)	149 (1.56)
Refractory angina		
– Normotensive	80 (0.89)	83 (0.93)
– Hypertensive	70 (0.74)	91 (0.95)
New overt heart failure		
– Normotensive	39 (0.43)	45 (0.50)
– Hypertensive	47 (0.49)*	76 (0.78)
Debilitating stroke		
– Normotensive	27 (0.30)	24 (0.26)
– Hypertensive	50 (0.52)*	75 (0.77)
Any stroke or TIA		
– Normotensive	64 (0.71)	87 (0.97)
– Hypertensive	123 (1.31)*	171 (1.81)
Coronary angiography		
– Normotensive	431 (5.44)*	523 (6.86)
– Hypertensive	464 (5.50)*	545 (6.53)
Percutaneous coronary intervention		
– Normotensive	194 (2.24)	214 (2.50)
– Hypertensive	190 (2.06)	203 (2.18)
Coronary bypass surgery		
– Normotensive	131 (1.18)*	189 (2.19)
– Hypertensive	163 (1.75)	182 (1.84)

Достоверно лучше (у гипертоников):

- Первичная конечная точка эффективности
- Сердечно-сосудистые осложнения
- Новые случаи сердечной недостаточности
- Инвалидизирующие инсульты
- Любые инсульты
- Коронароангиография

Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 6(8), 1055–1062 (2008)

*p < 0.05.

GITS: Gastrointestinal therapeutic system; TIA: Transient ischemic attack.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Клинические рекомендации

- Препараты:
- Верапамил внутрь 120—160 мг 3 р/сут;
- Верапамил пролонгированного действия 120—240 мг 2 р/сут;
- Дилтиазем внутрь 30—120 мг 3—4 р/сут
- Дилтиазем пролонгированного действия внутрь 90—180 мг 2 р/сут или 240—500 мг 1 р/сут.
- Нифедипин пролонгированного действия внутрь 20—60 мг 1—2 р/сут;
- Амлодипин внутрь 2,5—10 мг 1 р/сут;
- Фелодипин внутрь 5—10 мг 1 р/сут.
-



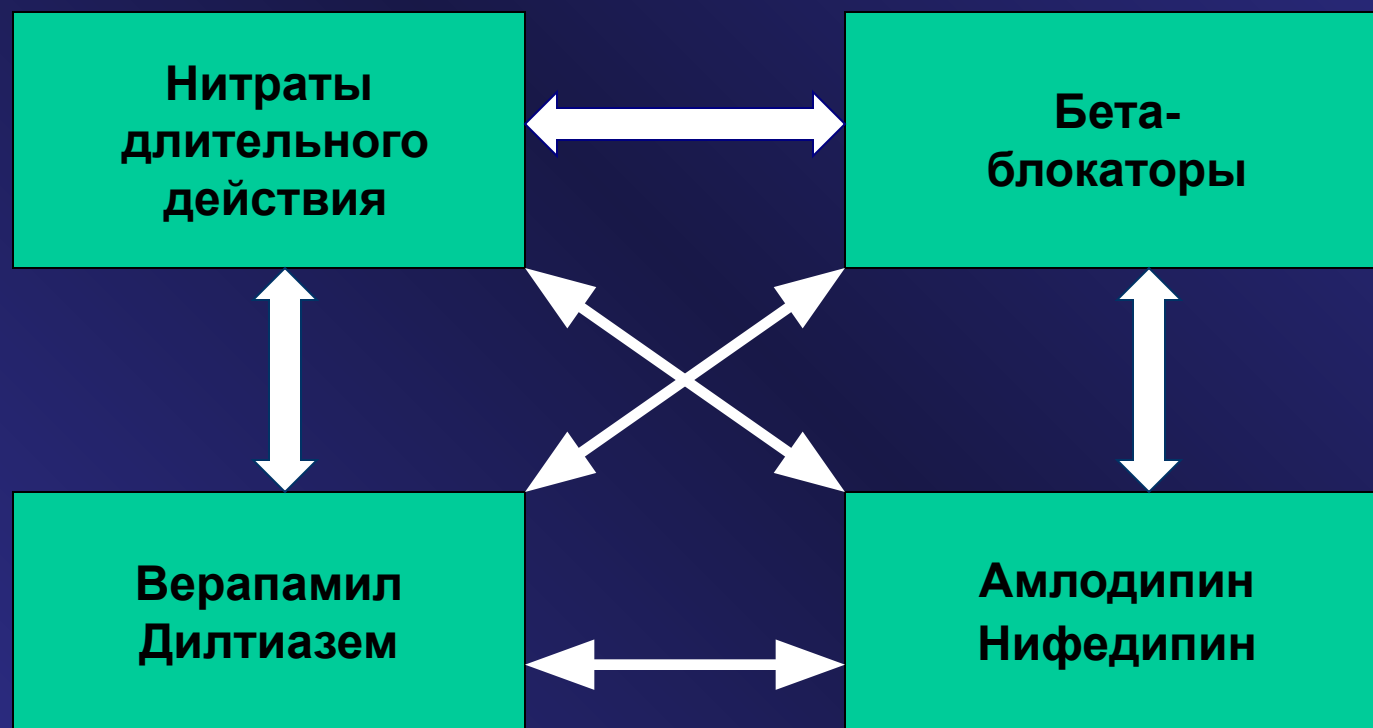
2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease

- **Dihydropyridines**

Long-acting nifedipine. This agent is a powerful arterial vasodilator with few serious side-effects. Long-acting nifedipine is especially well-tested in hypertensive anginal patients. In ACTION, a large placebo-controlled trial in patients with stable angina, nifedipine treatment for SCAD proved to be safe and reduced the need for revascularization. Side-effects of nifedipine are few (severe aortic stenosis, peripheral neuropathy, or heart failure) and careful monitoring is usually feasible and desirable. Vasodilation may cause headache and ankle oedema.

Нифедипин пролонгированная форма. Этот препарат является мощным артериальных вазодилататором и небольшим количеством побочных эффектов. Длительно действующий нифедипин изучался, в основном, у больных с АГ и стенокардией в сочетании с бета-адреноблокаторами. В исследовании ACTION было показано, что у больных стабильной ИБС он безопасен и снижает потребность в ангиографии и реваскуляризации. Противопоказания к нифедипину не очень часты (тяжелый стеноз аорты, обструктивная кардиопатия) и обычно желательна комбинация с бета-адреноблокаторами. Возможно развитие побочных эффектов (отеки, головная боль).

Возможные комбинации антиангинальных препаратов, относящихся к разным фармакологическим группам



↔ рациональные комбинации

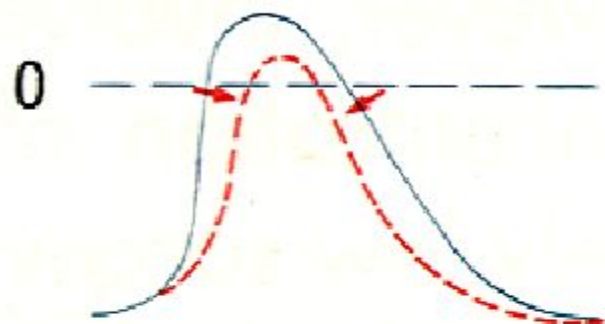
↔ нерациональные комбинации

**Показания для
внутривенных антагонистов
кальция**

**Вазоспастическая
стенокардия**

Нарушения ритма

IV класс



Class IV
Calcium antagonists

ЭКГ: ↑ PR, PP
→ QRS, QT

- Верапамил
- Дилтиазем

Блокада входящего медленного тока Ca^{++}

- Замедление диастолической деполяризации
- Замедление деполяризации в тканях с медленным ответом
- Снижение макс. диастолического потенциала и амплитуды ПД в клетках СУ и АВУ.
- Замедление деполяризации в тканях с быстрым ответом и пониженным диастолическим потенциалом

I V класс. Применение.

Наджелудочковые аритмии

- Мерцание и трепетание предсердий, наджелудочковые тахикардии (замедление желудочкового ритма)
- Купирование и профилактика АВ-узловой реципрокной тахикардии и АВ-тахикардии при синдроме ВПУ.
- Исключено применение у больных с синдромом WPW!

Желудочковые аритмии

- Идиопатическая желудочковая тахикардия с БЛНПГ
- Желудочковая тахикардия при синдроме удлиненного QT
- Желудочковая тахикардия вследствие коронароспазма

Способы применения и дозировки.

Способ применения	Верапамил	Дилтиазем
Внутривенно	5-10 мг болюс за 2-3 мин повтор - через 30 мин	0,25 мг/кг болюс за 2 мин повтор - через 15 мин
Per os	240 - 480 мг/сут в 4 приема	120 - 360 мг/сут в 2 приема

Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)



Контроль ритма у больных МА в неотложных случаях:

показано использование верапамила внутривенно

(5 мг внутривенно, затем 80-360 в сутки)

Преимущества у лиц с АГ, ОКС, ХОБЛ

Антагонисты кальция в лечении ХСН

Рекомендации РКО по ведению больных с ХСН 2013 г.

- Блокаторы медленных кальциевых каналов, замедляющие ЧСС (верапамил и дилтиазем), не должны использоваться в лечении ХСН, т. к. ухудшают клиническое течение ХСН II–IV ФК и повышают риск развития отека легких
- Использование этих БМКК (обязательно в сочетании с иАПФ, β -АБ, диуретиками, АМКР) может рассматриваться при ХСН I ФК, преимущественно вызванной диастолическими расстройствами (класс IIb, уровень доказанности C)

PRAISE-1

Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study

- **Гипотеза** : БКК увеличивают смертность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в том числе при ХСН тяжёлой степени.
- **Методы** : 1153 пациента с выраженной ХСН, ФВ < 30 %, рандомизированно получали амлодипин (n = 571) или плацебо (n = 582) в течение 6-33 месяцев, при соблюдении обычной терапии
- **Первичные "конечные точки"** - все случаи смертности и госпитализации от основных сердечно-сосудистых событий.

PRAISE-1

Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study

Плацебо Амлодипин

Первичные

конечные точки	42%	39%	P=0.31
Смерть	38%	33%	P=0.07
Отёк лёгких	10%	15%	P<0.05
Отёки	18%	27%	P<0.05

- Ишемическая кардиомиопатия: нет различий между группами
- Неишемическая кардиомиопатия: амлодипин уменьшил первичные события на 31 % (P = 0.04) и риск смерти на 46 % (P < 0.001)

V-HeFT III

Vasodilator-Heart Failure Trial

- **Гипотеза:** Смертность остается высокой при обычной терапии ХСН (диуретики, эналаприл, дигоксин); дополнительная терапия вазодилататором фелодипином (2.5-5.0 mg) может быть полезна

- **Результаты :**

плацебо фелодипин

смертность	12.8%	13.8%	NS
------------	-------	-------	----

госпитализации	42%	43%	NS
----------------	-----	-----	----

Δ ФВ за 3 месяца	- 0.1%	+ 2.1%	P=.001
------------------	--------	--------	--------

- **Заключение:** Фелодипин безопасен, но не достаточно эффективен у пациентов с сердечной недостаточностью.

Показания к использованию амлодипина и фелодипина при ХСН

- А) наличие упорной стенокардии,
- В) наличие сопутствующей стойкой гипертензии,
- С) высокая легочная гипертензия, в том числе при сопутствующей ХОБЛ,
- D) выраженная клапанная регургитация

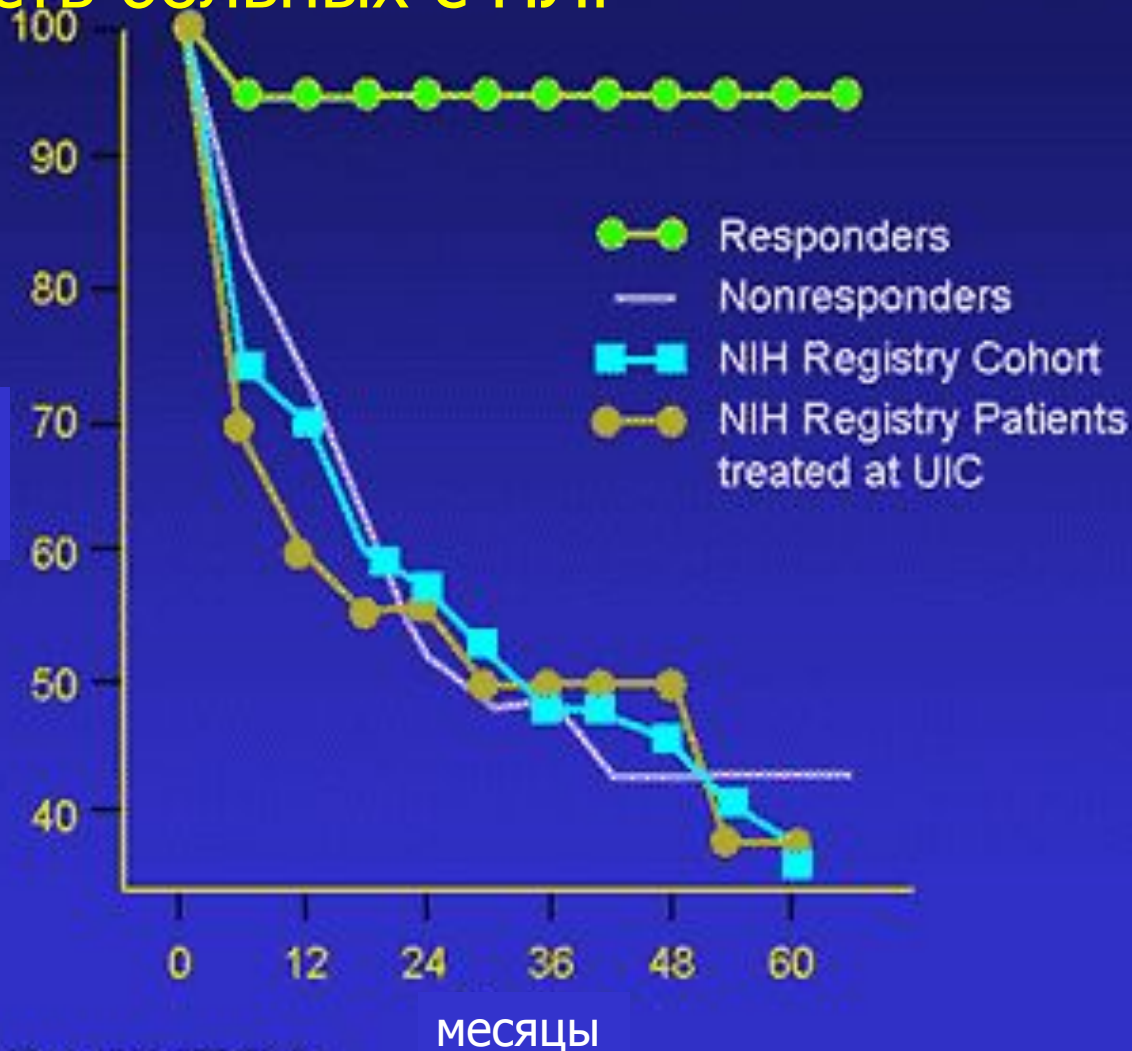
Амлодипин и фелодипин при ХСН

- **Использование БМКК обязательно сочетается с лечением основными средствами терапии ХСН (иАПФ, АМКР, β -АБ, диуретики), что может нивелировать негативные эффекты, связанные с гиперактивацией нейрогормонов и задержкой жидкости.**

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Влияние высоких доз блокаторов кальциевых каналов на выживаемость больных с ПЛГ

%
ВЫЖИВШИХ



Rich S et al. *N Engl J Med.* 1992;327:76-81.

Дозы антагонистов кальция

- 240-720 мг/сут дилтиазема
- 20 мг/сут амлодипин
- 120-240 мг/сут нифедипина

Побочные эффекты антагонистов кальция

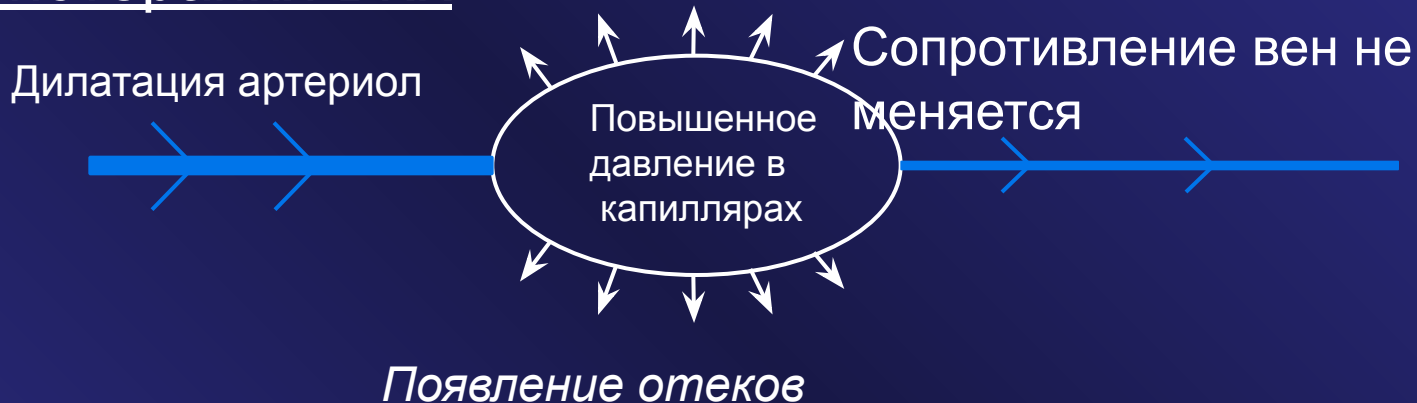
Препараты обычно хорошо переносятся
большинством пациентов

Побочные эффекты тесно связаны с тканевой
специфичностью препаратов

- Эффекты связанные с вазодилатацией (преимущественно дигидропиридины): *периферические отёки, головная боль, головокружение, покраснение лица, сердцебиение, гипотония*
- Эффекты, связанные с отрицательным хроно-, ино- и дромотропным эффектом (преимущественно верапамил и дилтиазем): *усиление сердечной недостаточности, нарушение атриовентрикулярной проводимости*
- Действие на ЖКТ (чаще верапамил у пожилых людей): *запоры, диарея, рвота*
- Метаболические эффекты: *метаболическая нейтральность, улучшение углеводного обмена при лечении фелодипином*

Уменьшение отеков, связанных с применением БКК при АГ, путем комбинирования ингибитора РАС с БКК

Моноterapia БКК



БКК + ингибитор РАС

