



# «Побочная» реакция на S(–) амлодипин у пациента с артериальной гипертензией

Дроздов М.В., Солдатенко И.В.,  
Яблучанский Н.И.

Кафедра внутренних болезней медицинского факультета  
Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина

# Амлодипин

- Дигидропиридиновый антагонист (блокатор) медленных (L-типа) кальциевых каналов
- На рынке представлены R (+) и S (-) амлодипин

# Преимущества и недостатки R (+) амлодипина

- “+” - антигипертензивный, антиангинальный, антиатеросклеротический эффекты, позитивно влияет на качество и продолжительность жизни пациентов
- “-” – относительно высокая вероятность развития отека голеней (вазодилатирующее действие на прекапилляры)

# Стереоизометрия – решение проблемы

- Большинство существующих в природе химических соединений обладают оптической стереоизомерией (хиральностью)
- В зависимости от отклонения плоскости поляризованного луча их делят на S(-) и R(+)
- *W. Noles, R. Noyori и B. Charplless* предложили инновационную технологию разделения оптических стереоизомеров.
- В 2004 году на рынке появился стереоизомер амлодипина – S(-) амлодипин
- Ожидается, что S(-) амлодипин лишен недостатков R(+) амлодипина

# Преимущества S(-) амлодипина

- В два раза меньше метаболическая нагрузка на печень
- В 1000 раз большее сродство к рецепторам кальциевых каналов
- Отсутствие побочных эффектов, связанных с R(+) изомером

# SESA (Safety and Efficacy of S-Amlodipine)

- Показана эффективность и переносимость S(-) амлодипина в суточных дозах 2,5 мг и 5 мг при лечении 1859 пациентов с артериальной гипертензией на протяжении четырех недель.
- У 314 включенных в исследование пациентов имелись отеки в связи с приемом R(+) амлодипина, но после перевода на S(-) амлодипин они сохранились только у 4 пациентов (уменьшение частоты развития отеков на 99%).

# SESA–MICRO–SESA–1

Показана безопасность и эффективность  
S(-)амлодипина в лечении изолированной  
систолической гипертензии

# SESA–MICRO–SESA II

Показана безопасность и эффективность  
S(-)амлодипина у пациентов пожилого возраста

# Паспортная часть

- Пациент 64 лет, пенсионер, в прошлом работник умственного труда

# Жалобы

- Головная боль в затылочной области, распирающего характера при повышении артериального давления (АД) более 200/100 мм рт.ст.
- Одышка при умеренной физической нагрузке

# Анамнез заболевания

- Повышение АД (220/130 мм.рт.ст.) впервые зарегистрировано при медосмотре 19 лет назад, не обследовался, лечился нерегулярно различными группами препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), симпатолитики, диуретики)
- Головные боли беспокоят около года, связаны с повышением давления до 200/100 мм рт.ст, лечился перечисленными препаратами, но без эффекта
- В связи с ухудшением состояния, около 2 месяцев назад самостоятельно обратился за медицинской помощью на кафедру внутренних болезней медицинского факультета Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина

# Анамнез жизни

- Наследственный анамнез отягощен (у матери в анамнезе инфаркт миокарда)
- Алергическая реакция на анальгин (сыпь)
- Курит (пачка в день) с 18 лет
- Алкоголем не злоупотребляет
- Операции и травмы отрицает

# Объективный статус

- Общее состояние удовлетворительное
- Правильного телосложения, вес 94 кг, рост 178 см, ИМТ=30
- АД 240/112 мм. рт. ст.
- Пульс 65 уд/мин.
- Границы сердца смещены влево, верхушечный толчок усилен
- Тоны сердца достаточной громкости, шумы не выслушиваются.
- Другие органы и системы в пределах нормы

# Клинический анализ крови

Показатели	Результаты	Норма
• Эритроциты	• $5,0 * 10^{12}$	• $4,0 - 5,1 * 10^{12}$
• Гемоглобин	• 158 г/л	• 130-160 г/л
• ЦП	• 0,93	• 0,86 -1,05
• Лейкоциты	• $7,4 * 10^9$	• $4 - 8,8 * 10^9$
• П/я	• 2 %	• 1 - 6 %
• С/я	• 53 %	• 45 - 70 %
• Лф	• 37%	• 19 - 37%
• Э	• 2 %	• 0 - 5 %
• М	• 4%	• 0 - 5 %
• СОЭ	• 2 %	• 2 - 10 мм/ч

# Клинический анализ мочи

## Показатели

- Отн.плотность
- рН
- Белок
- Сахар
- Эпителий
- Лейкоциты
- Эритроциты

## Результаты

- 1014
- 6,0
- не найден
- не найден
- изредка в п. зр.
- 3-5 в п.зр.
- не обнаружены

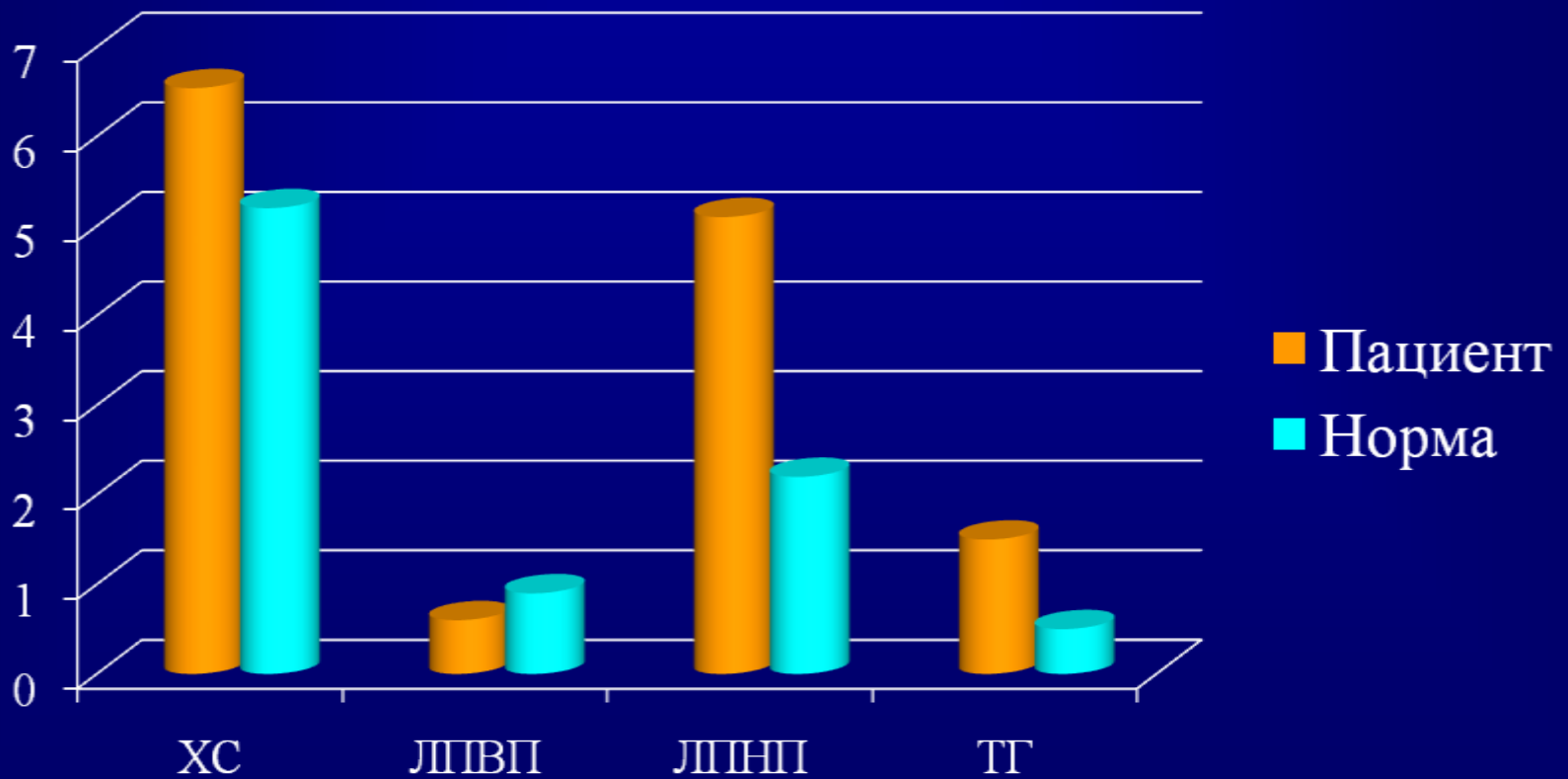
## Норма

- 1008 – 1026
- нейтральная
- не найден
- не найден
- изредка в п. зр.
- ед. в п.зр.
- не обнаружены

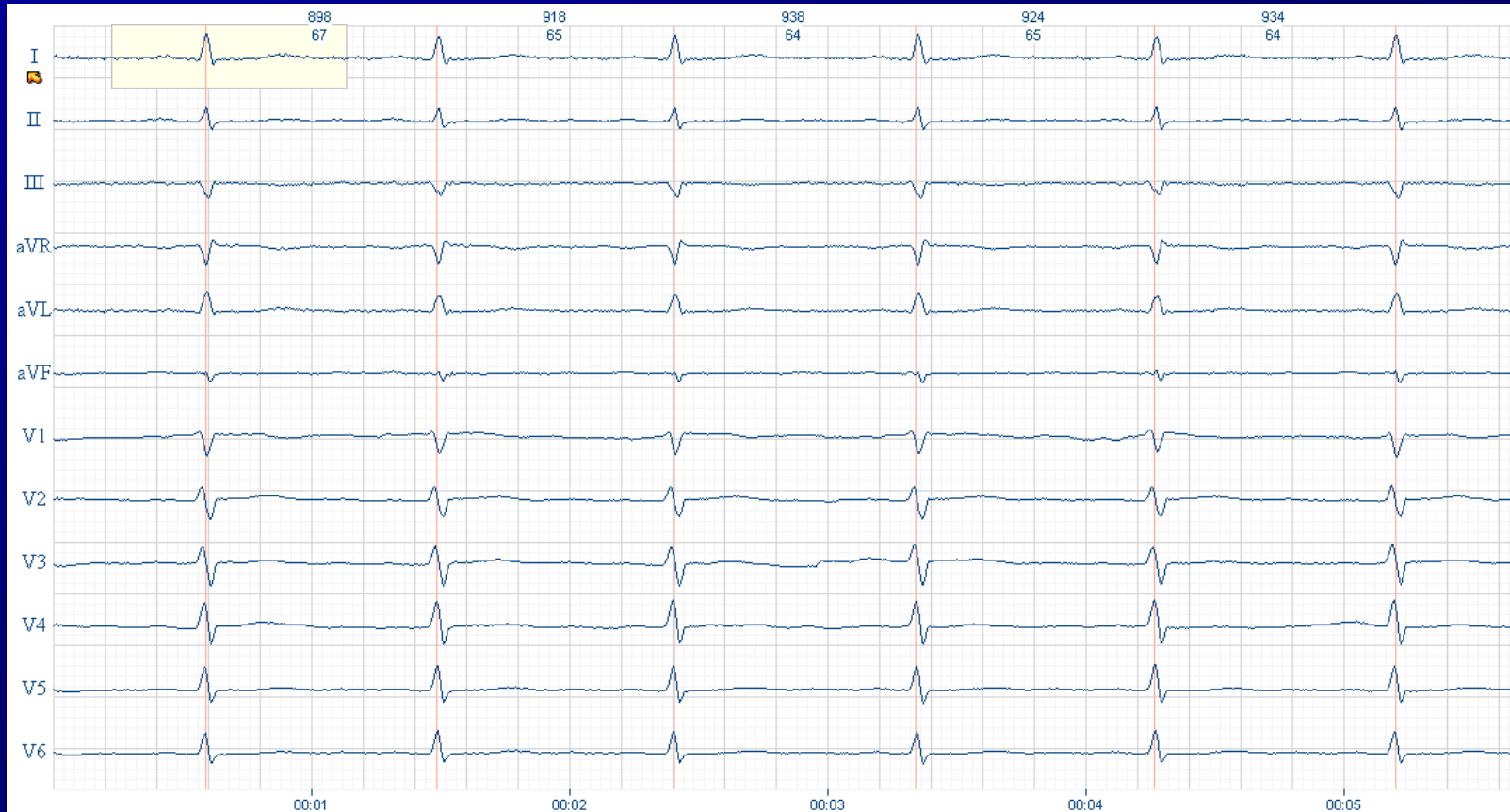
# Биохимический анализ крови

Показатели	Результаты	Норма
• Общий белок	• 70 г/л	• 70 – 90 г/л
• Общий билирубин	• 10,9 ммоль/л	• 8,5 – 20,5 ммоль/л
• Мочевина	• 5,1 ммоль/л	• 4,2 – 8,3 ммоль/л
• Креатинин	• 101 ммоль/л	• 50 – 115 ммоль/л
• Na	• 140 ммоль/л	• 135 – 152 ммоль/л
• К	• 4,22 ммоль/л	• 3,6 – 6,3 ммоль/л
• Глюкоза	• 4,21 ммоль/л	• 4,2 – 6,1 ммоль/л
• Тимоловая проба	• 1,98 ед.	• 0 – 4 ед.
• Аст	• 0,27 мкмоль/л	• до 0,5 мкмоль/л
• Алт	• 0,22 мкмоль/л	• до 0,7 мкмоль/л

# Липидограмма

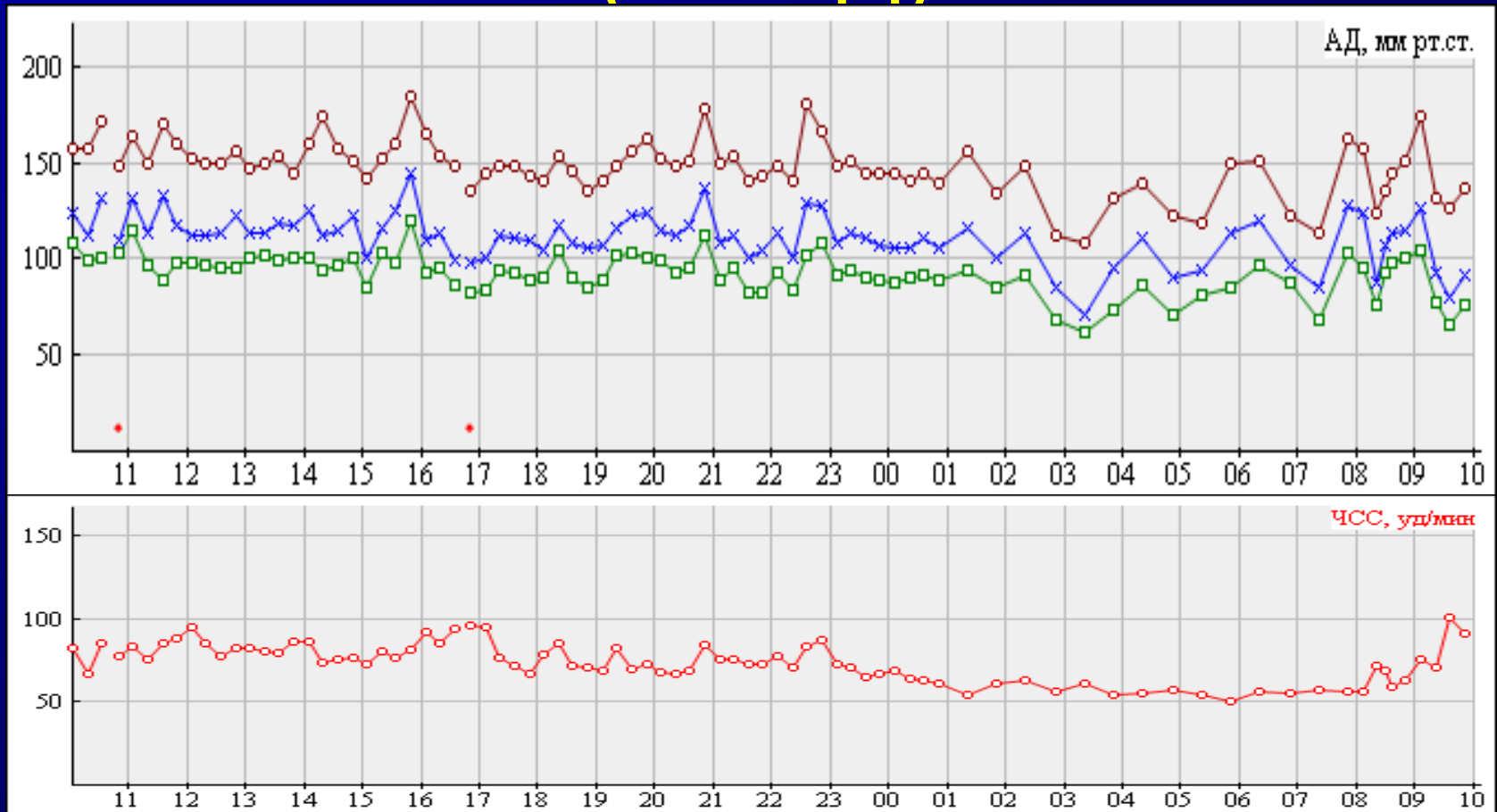


# ЭКГ в положении лежа



Ритм синусовый, правильный, электрическая ось сердца отклонена влево, блокада левой ножки пучка Гиса, гипертрофия миокарда левого желудочка.

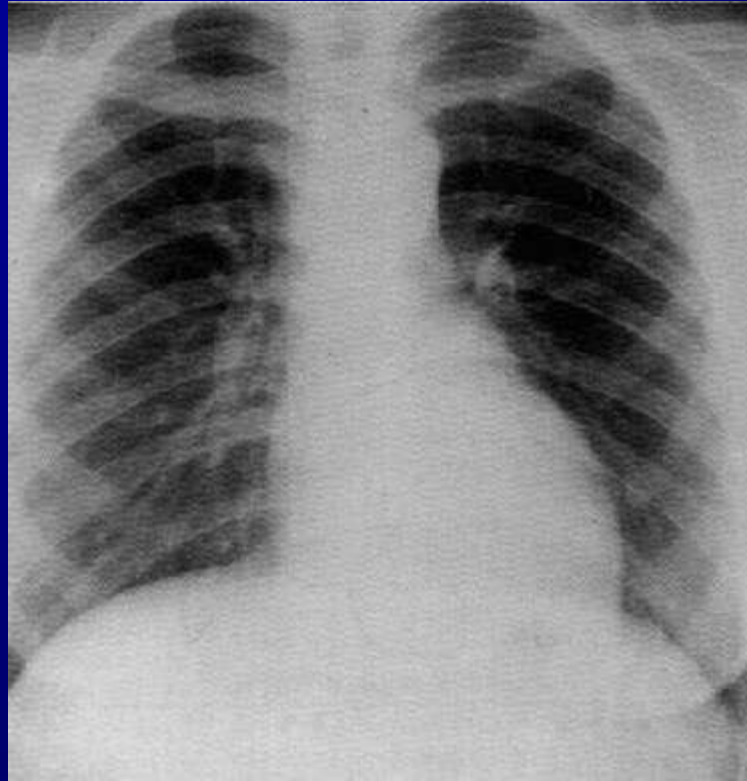
# Суточное мониторирование АД (СМАД)



Правильные недостаточные по глубине суточные колебания АД и ЧСС, (циркадный индекс (ЦИ) менее 1,2)

Дневные колебания АД в пределах тяжелой и умеренной АГ

# Рентгенограмма органов грудной клетки



Пневмосклероз, смещение сердца влево, уплотнение аорты

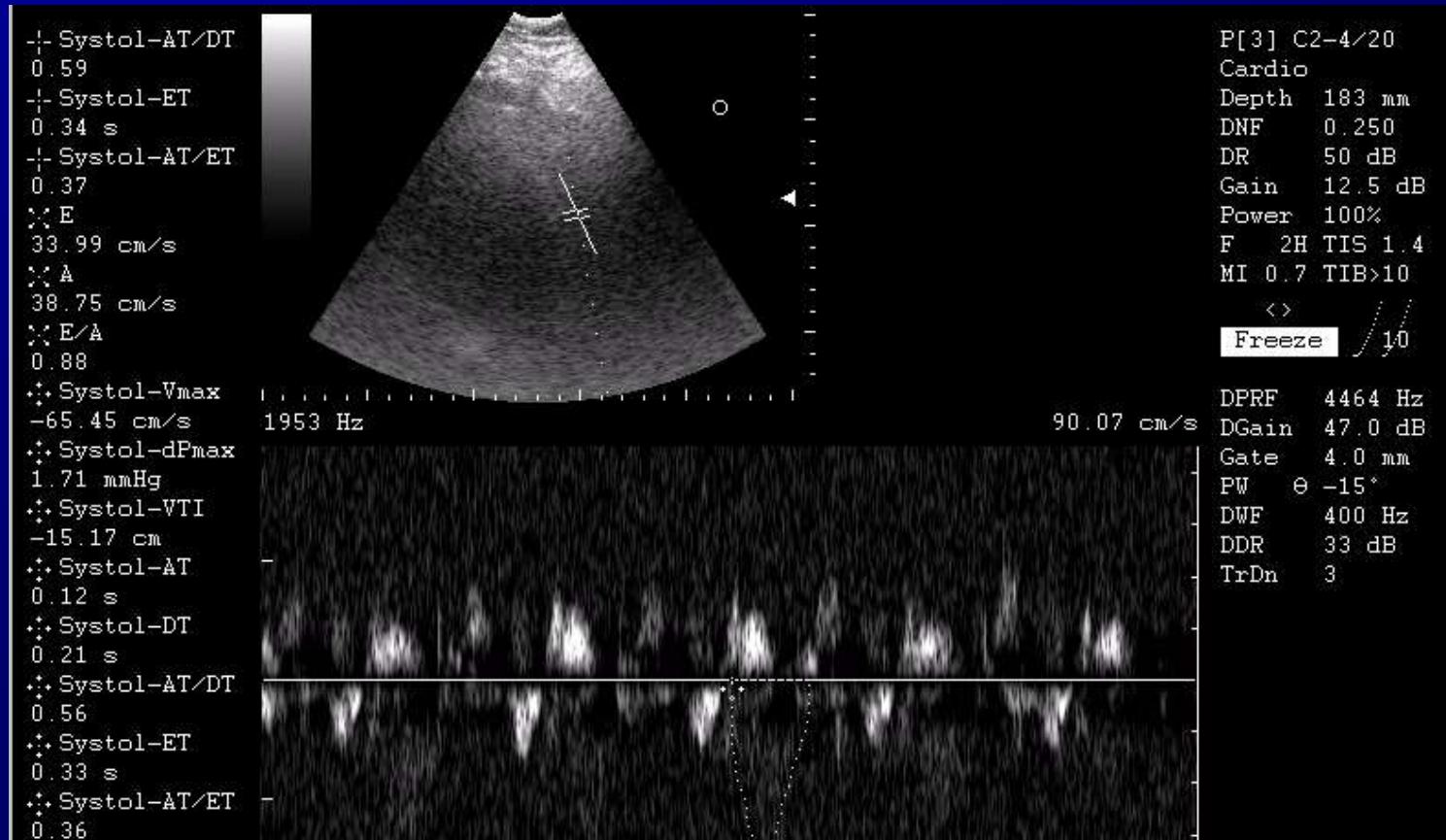
# Доплерография сосудов почек

- Почечный кровоток без существенных изменений

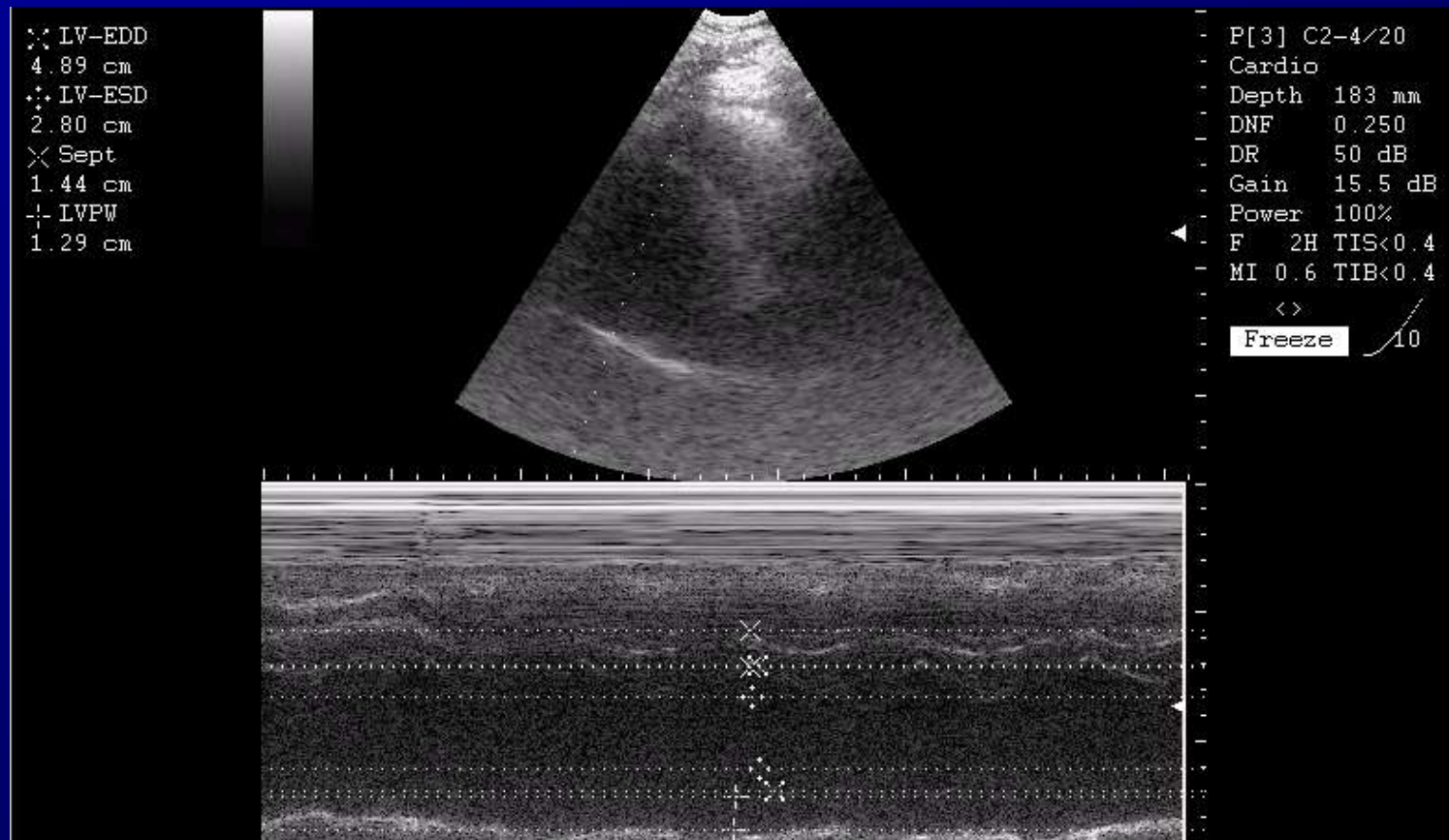
# Эхокардиография

Показатели	Результаты
Диаметр аорты	4,5 см
Амплитуда колебаний стенки аорты	0,7 см
Открытие створок митрального клапана	2,6 см
Диаметр левого предсердия	4,95 см
Конечно-диастолический диаметр левого желудочка	4,0 см
Конечно-систолический диаметр левого желудочка	2,8 см
Толщина межжелудочковой перегородки	1,4 см
Толщина задней стенки левого желудочка	1,3 см
Конечно-диастолический объем	112,1 см <sup>3</sup>
Конечно-систолический объем	29,6 см <sup>3</sup>
Ударный объем	82,5 см <sup>3</sup>
Фракция изгнания	73,6 %

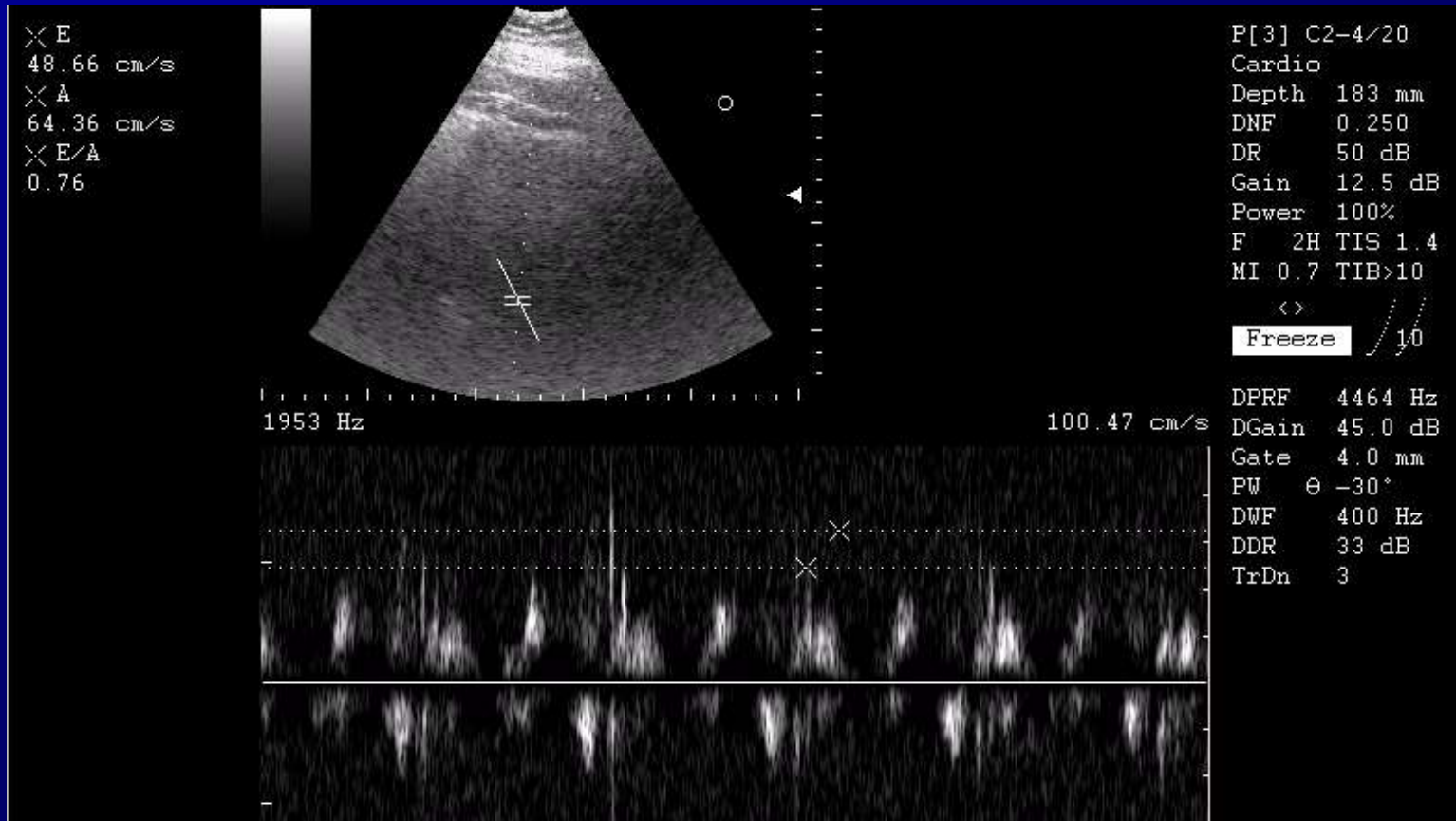
# Допплерография выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ)



# Двухмерная эхокардиография ЛЖ



# Допплерография трансмитрального кровотока



# Основные клинические синдромы

- Артериальная гипертензия
- Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ)
- Сердечная недостаточность (СН)
- Гиперлиппротеинемия
- Ожирение алиментарно-конституциональное

# Классификация АГ в зависимости от уровня АД

(рекомендации Ассоциации Кардиологов Украины 2008 г.)

Категории АД	Систолическое АД (мм.рт.ст.)	Диастолическое АД (мм.рт.ст.)
<i>Оптимальное АД</i>	<i>&lt; 120</i>	<i>&lt; 80</i>
<i>Нормальное АД</i>	<i>&lt; 130</i>	<i>&lt; 85</i>
<i>Высокое нормальное АД</i>	<i>130 – 139</i>	<i>85 – 89</i>
<i>Мягкая АГ (1 степень)</i>	<i>140 – 159</i>	<i>90 – 99</i>
<i>Умеренная АГ (2 степень)</i>	<i>160 – 179</i>	<i>100 – 109</i>
<i>Тяжелая АГ (3 степень)</i>	<i>&gt; 180</i>	<i>&gt; 110</i>
<i>Изолированная систолическая гипертензия</i>	<i>&gt; 140</i>	<i>&lt; 90</i>

# Классификация АГ по степени поражения органов-мишеней

(рекомендации Ассоциации Кардиологов Украины 2008 г.)

Стадия	Степень поражения органов-мишеней
I	<i>Нет объективных изменений со стороны органов-мишеней</i>
II	<i>Наличие как минимум одного из перечисленных признаков поражения органов-мишеней:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>гипертрофия левого желудочка (по данным ЭКГ, УЗИ, Ro);</i></li><li>• <i>протеинурия и/или повышение уровня сывороточного креатинина (1,2 – 2,0 мг/дл);</i></li><li>• <i>генерализованное или локальное поражение артерий сетчатки;</i></li><li>• <i>наличие атеросклеротических бляшек в аорте, в сонной, подвздошной и бедренной артериях (по данным УЗИ, Ro).</i></li></ul>
III	<i>Наличие клинических признаков, необратимых изменений со стороны органов-мишеней:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>сердце – стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность;</i></li><li>• <i>головной мозг – инсульт, транзиторная ишемическая атака, острая гипертензивная энцефалопатия, хроническая гипертензивная энцефалопатия III стадии, сосудистая деменция;</i></li><li>• <i>глазное дно – кровоизлияние и экссудаты в сетчатке с отеком диска зрительного нерва или без него;</i></li><li>• <i>концентрация креатинина в плазме &gt; 2,0 мг/дл (&gt; 177 мкмоль/л), почечная недостаточность;</i></li><li>• <i>расслаивающая аневризма аорты.</i></li></ul>

# Клиническая стадия СН

отвечает классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко  
(рекомендации Ассоциации Кардиологов Украины 2009 г.)

- I начальная (скрытая), проявляется при физической нагрузке
- II выраженная, определяется не только при физической нагрузке, но и в покое, однако без выраженных нарушений состояния других органов
  - A начальная с умеренными нарушениями гемодинамики
  - B конечная с глубокими нарушениями гемодинамики
- III конечная, с тяжелыми нарушениями кровообращения и его последствиями в виде грубых нарушений состояния других органов и систем

# NYHA (1964) классификация функциональных классов СН

*(рекомендации Ассоциации Кардиологов Украины 2009 г.)*

- I нет ограничений физической активности
- II легкие ограничения физической активности
- III значительное ограничение физической активности
- IV неспособность выполнять любую физическую нагрузку без появления одышки

# Классификация СН

## American College of cardiology, American Heart Association (2002)

аналог классификации Стражеско-Василенко

**A** Нет симптомов и собственно патологии сердца, но имеются факторы риска сердечной недостаточности

**B** Несмотря на отсутствие симптомов, имеются признаки структурного поражения сердца

**C** Появляется клиническая симптоматика

**D** Финальная стадия заболевания

# Классификация гиперлипидемий по D. Fredrickson (1970)

*(рекомендации Ассоциации Кардиологов Украины 2007 г.)*

- I – гиперхиломикронемия (ХМ) и гипертриглицеридемия (ТГ)
- II а - гипер-**b**-липопротеинемия с повышенным содержанием холестерина (ХС) в плазме крови
- II в - гипер-**b**-липопротеинемия и гиперпре-**b**-липопротеинемия с увеличением уровня как ХС, так и ТГ
- III - гиперХС и гиперТГ + аномальные ЛП
- IV - гиперпре-**b**-липопротеинемия, гиперТГ при нормальном или умеренном повышении содержания ХС
- V - смешанная форма ГЛП: гиперХМ и гиперпре-**b**-липопротеинемия, выраженная гиперТГ и умеренная гиперХС







# Классификация ожирения по ЭТИОЛОГИИ

(В.Г.Вогралика, В.Л.Богдановича и Г.П.Рунова 1988)

- Алиментарное и алиментарно-конституциональное;
- Кортико-гипоталамическое
- Гипоталамическое и гипоталамо-гипофизарное
- Эндокринное
- Лекарственное
- Генетически обусловленное

# Классификация ожирения по ИМТ

(ВОЗ, 1997)

 Дефицит массы тела	менее 18,5
 Нормальная масса тела	18,5–24,9
 Избыточная масса тела	25–29,9
 <b>Ожирение I степени</b>	<b>30–34,9</b>
 Ожирение II степени	35–39,9
 Ожирение III степени	более 40

# Клинический диагноз

## Основное заболевание

Атеросклероз. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты . Артериальная гипертензия III степени, II стадии, СН I стадии, ФК II  
Гиперлиппротеинемия, тип II в

## Сопутствующие состояния

Алиментарно-конституциональное ожирение I степени

# Врачебные вмешательства

- Рекомендации по модификации образа жизни
- Медикаментозная терапия

# Модификация образа жизни

(рекомендации American Heart Association, 2008)

- Снижение массы тела
- Диета с ограничением соли до 4,7 – 5,8/с, включение в рацион фруктов, овощей, рыбы, исключение жирных сортов мяса
- Ограничение употребления алкоголя (20 – 30 г в пересчете на этанол)
- Отказ от курения
- Регулярная физическая активность (ходьба, бег трусцой, плавание 30 - 45 мин 3 - 4 раза в неделю)

# Медикаментозная терапия

*(рекомендации Ассоциации Кардиологов Украины по диагностике, профилактике и лечению дислипидемий 2007г., профилактике и лечению АГ 2008 г, диагностике лечению и профилактике хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2009 г)*

- Лосартан 100 мг + гипотиазид 50 мг утром
- Лосартан 50 мг вечером
- Ацетилсалициловая кислота + Mg 75 мг после ужина
- Атрорвастатин 10 мг вечером

# Визит 2

(спустя 3 недели)

- Общее состояние удовлетворительное
- АД 200/100 мм рт.ст.

## Рекомендации

Утро Лосартан 100 мг +гипотиазид 50 мг

День S(-)амлодипин 5 мг

Вечер Лосартан 50 мг

Ацетилсалициловая кислота + Mg 75 мг после ужина

Атрорвастатин 10 мг

# Визит 3

(через 2 недели от назначения  
S-амлодипина)

 Общее состояние удовлетворительное

 АД 140/90 мм рт.ст.

# Визиты 4,5,6 (телефонные)

Жалоб нет, общее состояние удовлетворительное

АД в пределах 140/90 мм рт.ст.

# Визит 7

(1,5 месяца от назначения  
S(-)амлодипина)

- АД 138/85 мм рт.ст.
- Массивные тиббиальные отеки (лодыжек и стоп)  
(побочное действие S(-)амлодипина)
- S(-)амлодипин отменен, назначен небивалол 5 мг/сут

# Визит 8 (телефонный)

- Жалоб нет, общее состояние удовлетворительное
- Отеки исчезли через 3 дня от прекращения приема S(-)амлодипина
- АД повысилось до 180/100 мм рт.ст.

# Наши гипотеза и стратегия

- Пациент медленный метаболизатор, так как отеки на S(-)амлодипин появились только через 1,5 месяца от начала терапии
- Принимать S (-) амлодипин 10 дней по 5 мг в день (не отменяя сартаны) – до достижения целевых уровней АД
- При достижении целевых уровней АД принимать S (-) амлодипин 1 раз в 2 дня под контролем АД, с возможным переходом на прием 1 раз в 3 дня

# Визит 9

- Общее состояние удовлетворительное
- АД 190/100 мм рт.ст.

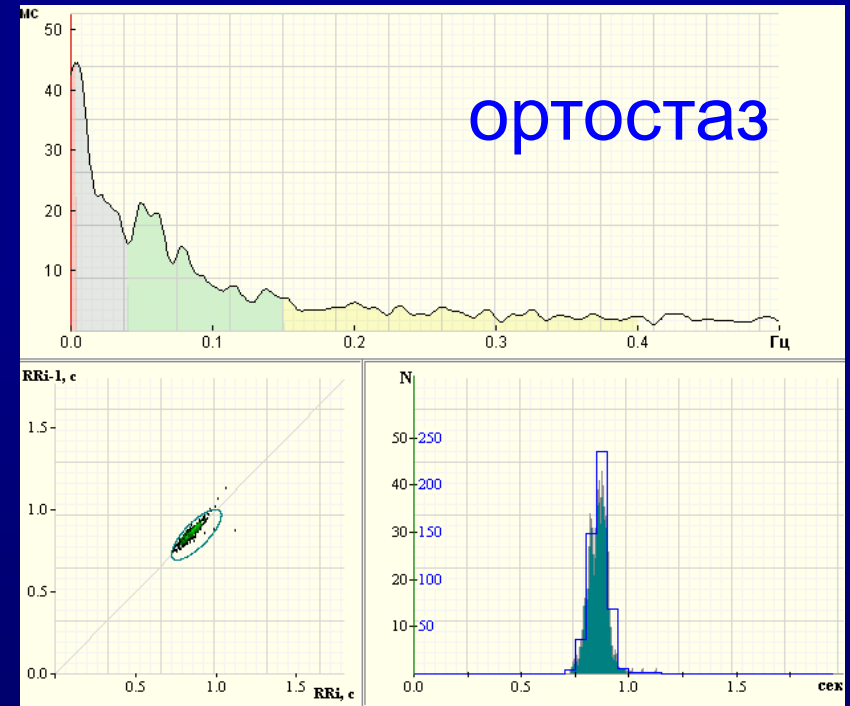
# Визит 9

АД и ВСР в ОР пробе до приема S(-) амлодипина



АД 190/102 мм рт.ст.

ЧСС 72 уд/мин



200/123 мм рт.ст.

75 уд/мин

# Визит 9

## рекомендации

- ☞ Утро Лосартан 100 мг + гипотиазид 50 мг
- ☞ День S(–)амлодипин 5 мг до достижения целевых уровней АД
- ☞ Вечер Лосартан 50 мг
- ☞ Ацетилсалициловая кислота + Mg 75 мг после ужина
- ☞ Атрорвастатин 10 мг

# Визит 10

7 дней S(-) амлодипина 5 мг/сут

- ■ ■ Общее состояние удовлетворительное
- ■ ■ АД 132/87 мм рт.ст.

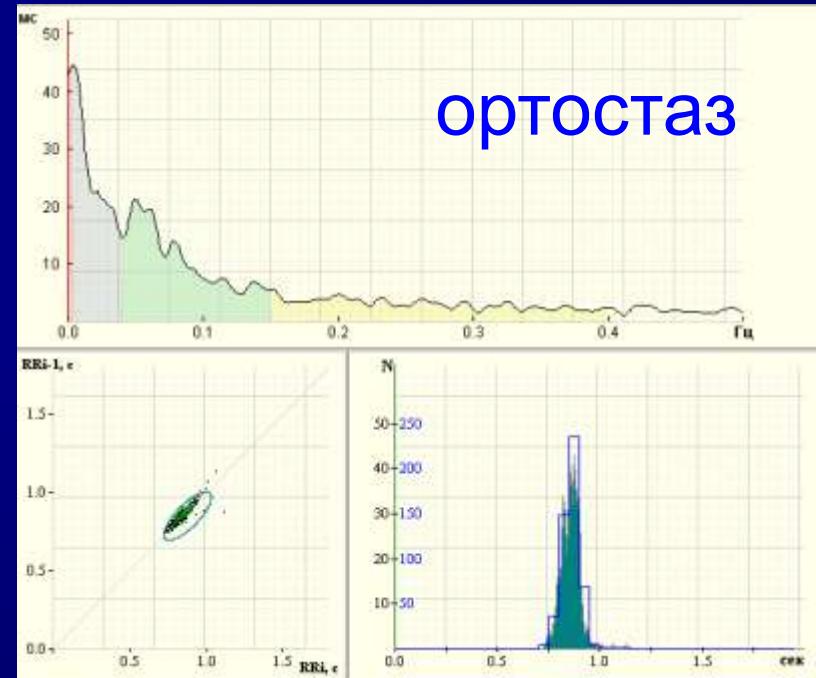
# Визит 10

АД и ВСР в ОР пробе 7 дней S(-) амлодипина 5 мг/сут



АД 138/86 мм рт.ст.

ЧСС 62 уд/мин

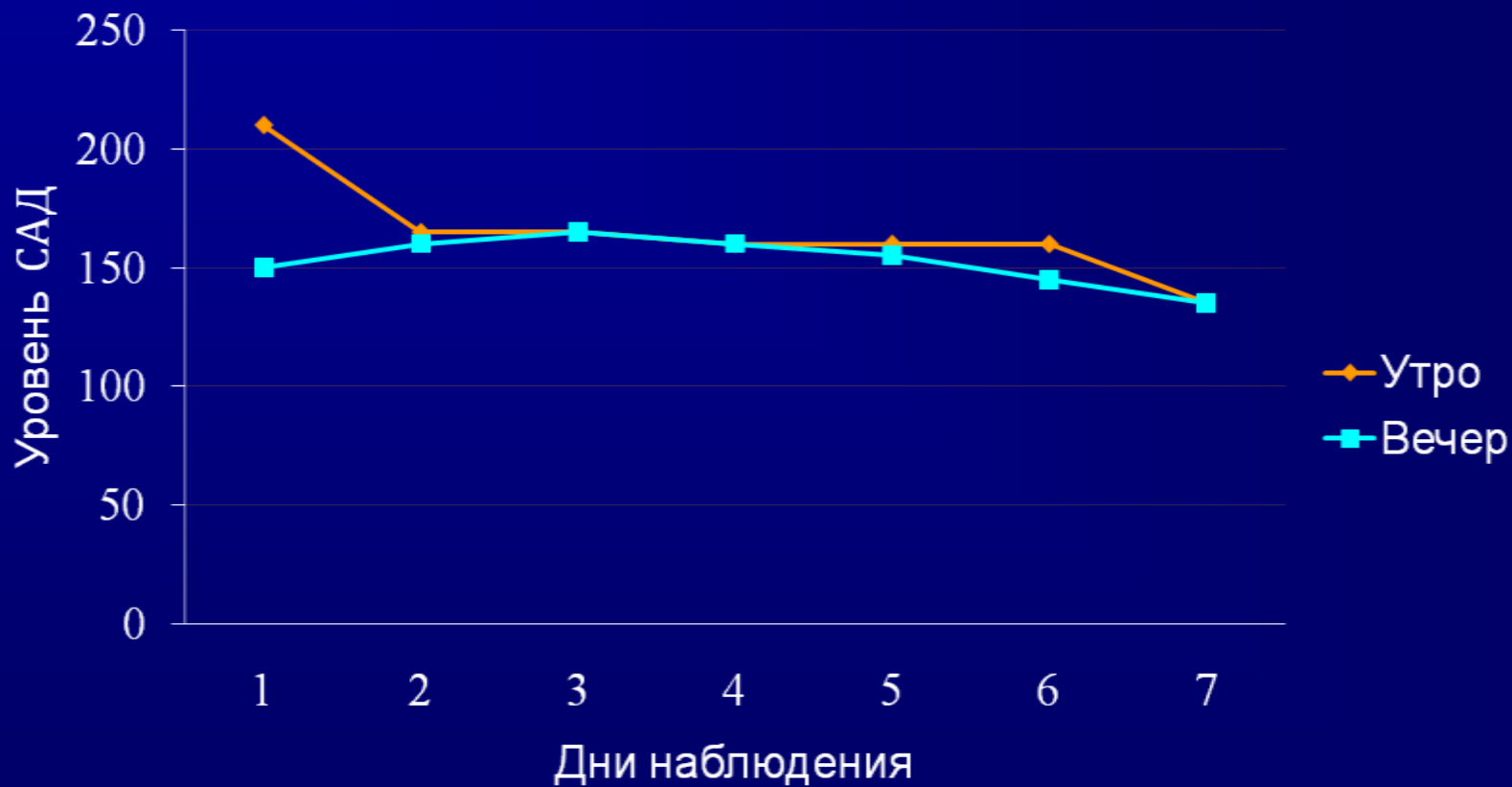


147/93 мм рт.ст.

70 уд/мин

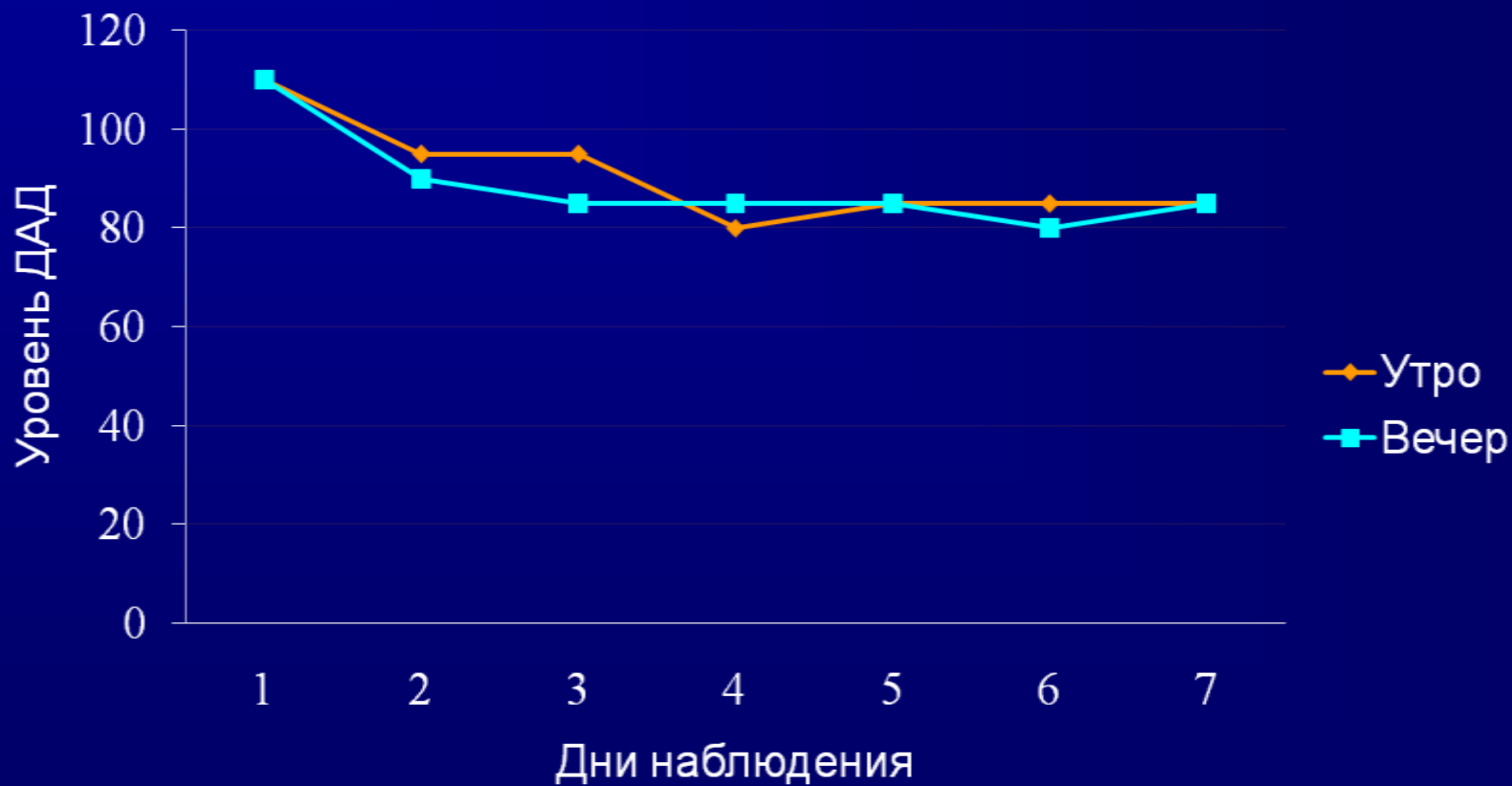
# Визит 10

домашний контроль САД



# Визит 10

домашний контроль ДАД



# Визит 10

## рекомендации

- ☞ Утро Лосартан 100 мг + гипотиазид 50 мг
- ☞ День S(-)амлодипин 5 мг 1 раз в 2 дня под контролем АД
- ☞ Вечер Лосартан 50 мг
- ☞ Ацетилсалициловая кислота + Mg 75 мг после ужина
- ☞ Атрорвастатин 10 мг

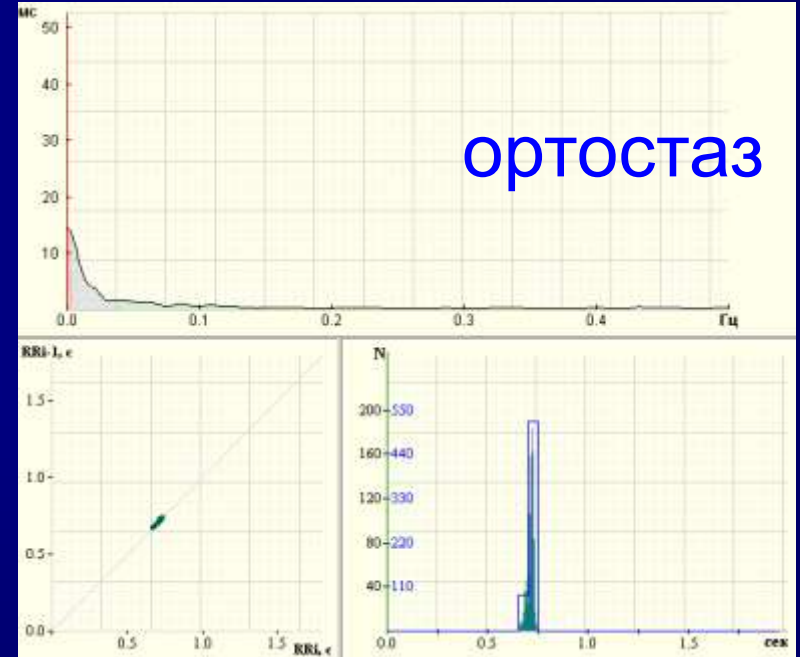
# Визит 11

7 дней S(-) амлодипина 5 мг/сут 1 раз в 2 дня

- 2 дня назад - носовое кровотечение (связывает с приемом ацетилсалициловой кислоты)
- Общее состояние удовлетворительное
- АД 134/85 мм рт.ст.

# Визит 11

АД и ВСР в ОР пробе 7 дней S(-) амлодипина 5 мг/сут 1 раз в 2 дня



АД 137/85 мм рт.ст.

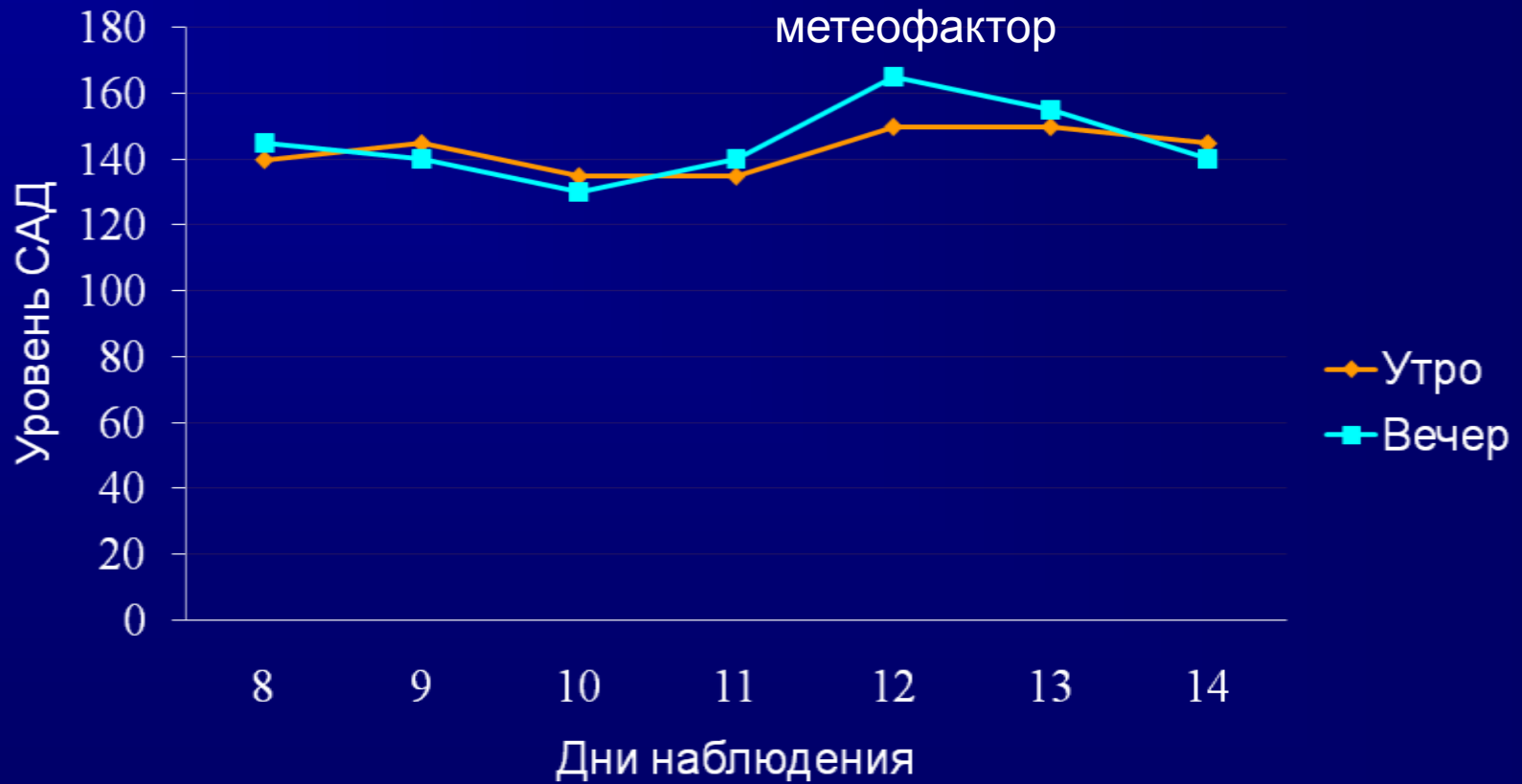
135/85 мм рт.ст.

ЧСС 72 уд/мин

82 уд/мин

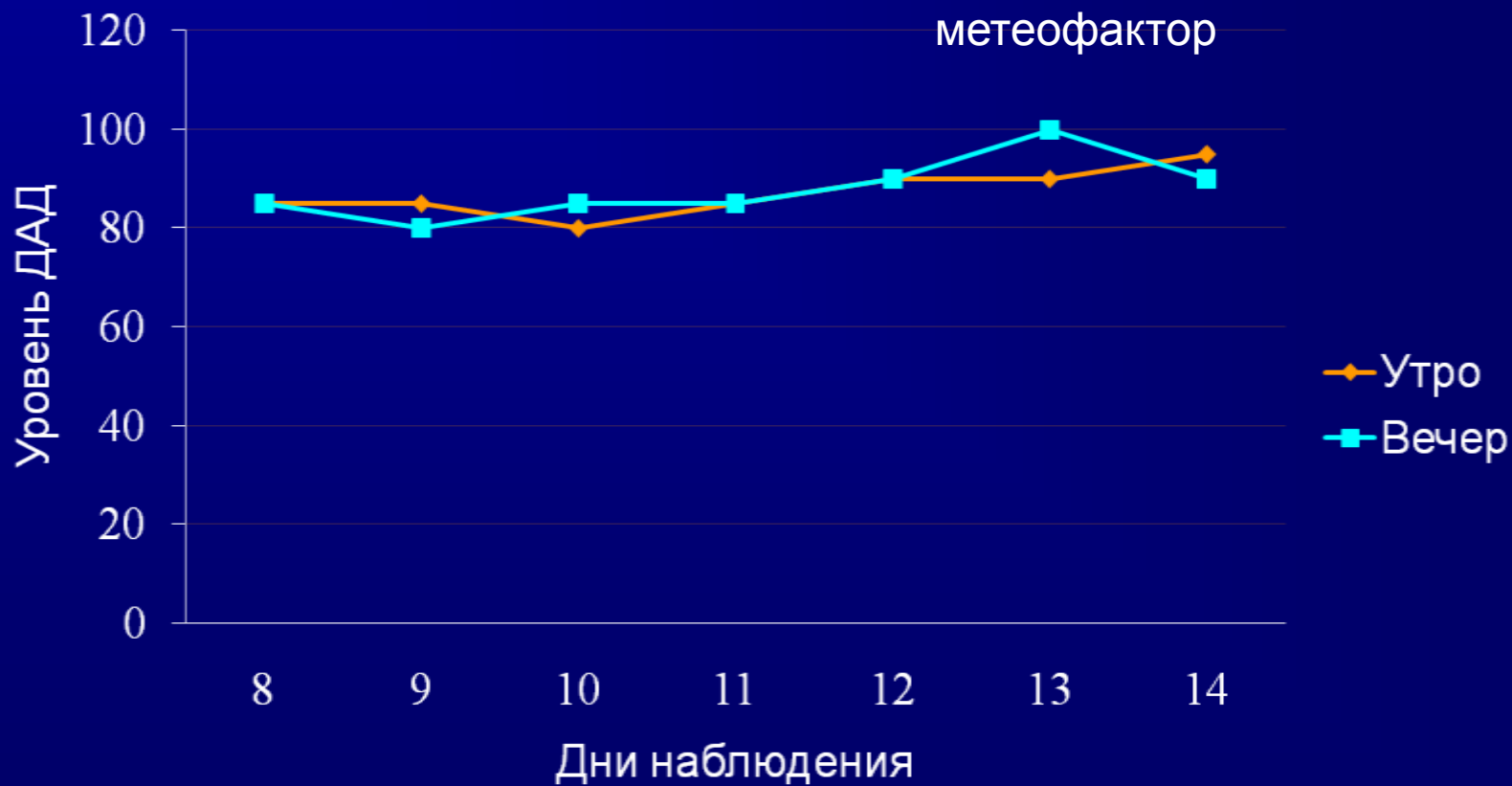
# Визит 11

домашний контроль САД



# Визит 11

домашний контроль ДАД



# Визит 11

## рекомендации

- ☞ Утро Лосартан 100 мг + гипотиазид 50 мг
- ☞ День S(-)амлодипин 5 мг 1 раз в 2 дня по контролем АД
- ☞ Вечер Лосартан 50 мг
- ☞ Аторвастатин 10 мг
- ☞ Ацетилсалициловая кислота + Mg 75 мг - отменить

Наблюдаем далее...

Спасибо за внимание,

Конец