«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 (-) амлодипины.

R (+) амлодипин обладает антигипертензивным, антиангинальным, антиатеросклеротическим действием и позитивно влияет на качество и продолжительность жизни пациентов. Один из основных недостатков R (+) амлодипина - относительно высокая вероятность развития отека голеней (вазодилатирующее действие на прекапилляры).

Большинство существующих в природе химических соединений обладают оптической стереоизомерией (хиральностью). В зависимости от отклонения плоскости поляризованного луча их делят на S(-) и R(+) изомеры. *W. Noles, R. Noyori и B. Charpless* предложили инновационную технологию разделения оптических стереоизомеров, благодаря чему в 2004 году и появился стереоизомер амлодипина – S(-) амлодипин, в значительной мере снимающий проблему недостатков R(+) амлодипина. Его отличительными свойствами являются – в два раза меньшая метаболическая нагрузка на печень, в 1000 раз большее сродство к рецепторам кальциевых каналов и отсутствие побочных эффектов, связанных с R(+) изомером.

Исследованием 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%).

Подисследование SESA–MICRO–SESA–1 показало безопасность и эффективность S(-) амлодипина в лечении изолированной систолической гипертензии.

В подисследовании SESA–MICRO–SESA II показана безопасность и эффективность S(-) амлодипина у пациентов пожилого возраста.

Наш клинический случай показывает, что побочный эффект S(-) амлодипина в виде развития отека голеней может быть связан с особенностями метаболизма препарата у конкретного пациента.

Все люди делятся на быстрых, умеренных и медленных «метаболизаторов», и если препарат по стандартной схеме принимает «медленный метаболизатор», появление отеков со временем у него просто неминуемо. Изменение схемы назначения может решить эту проблему без отказа от препарата.

Пациент

64 года, пенсионер, в прошлом работник умственного труда.

Жалобы

- Головная боль в затылочной области, распирающего характера при повышении 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, 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 и отсутствием эффективной помощи около 2 месяцев назад самостоятельно обратился за медицинской помощью на кафедру

Анамнез жизни

- Наследственный анамнез отягощен (у матери в анамнезе инфаркт миокарда). Аллергическая 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

Все в пределах физиологической нормы.

Клинический анализ мочи

Показатели	**Результаты**	**Норма**
• Отн.плотность	• 1014	• 1008 – 1026
• pH	• 6,0	• нейтральная
• Белок	• не найден	• нет
• Сахар	• не найден	• нет
• Эпителий	• изредка в п. зр.	• изредка в п. зр.
• Лейкоциты	• 3-5в п.зр.	• ед. в п.зр.
• Эритроциты	• не обнаружены	• не обнаружены

Все в пределах физиологической нормы.

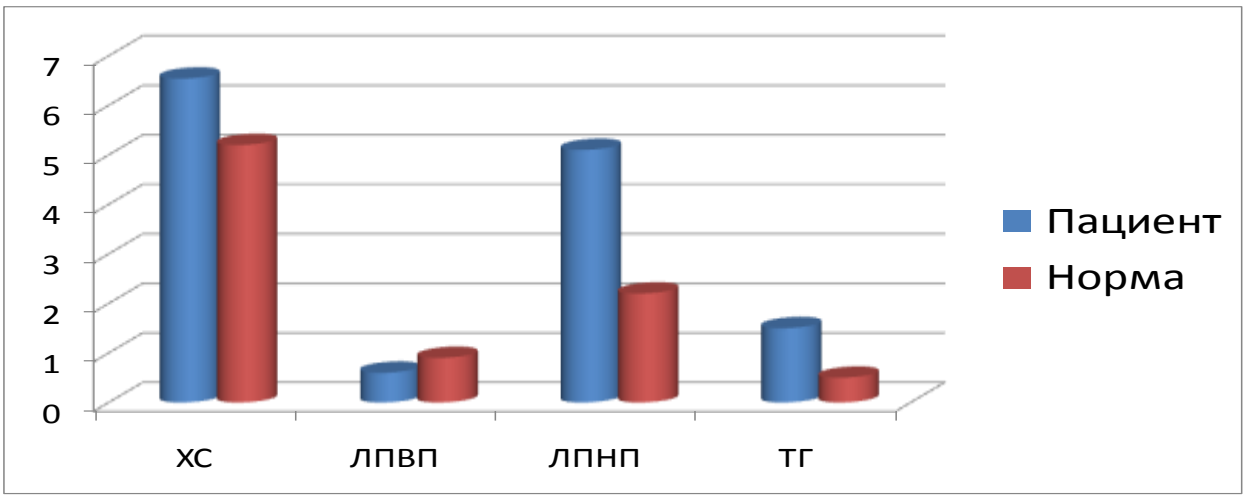
Биохимический анализ крови

Показатели	**Результаты**	**Норма**
• Общий белок	• 70 г/л	• 70 – 90 г/л
• Общий биллирубин	• 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
•	•	•
• Общий белок	• 70 г/л	• 70 – 90 г/л

Все в пределах физиологической нормы.

Липидограмма крови

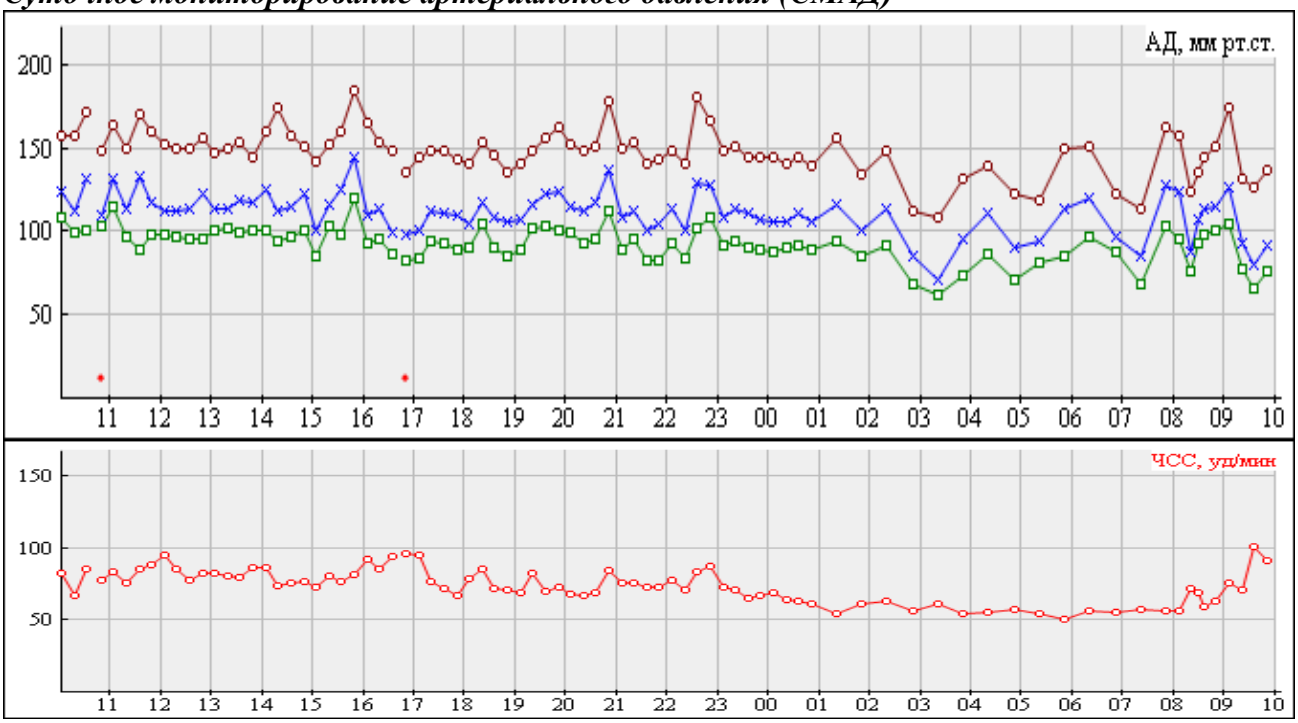


II в - гипер-бета-липопротеинемия и гиперпре-бета-липопротеинемия с увеличением уровней ХС и ТГ

Электрокардиограмма

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

Суточное мониторирование артериального давления (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, ночные – в пределах умеренной АГ.

Рентгенография органов грудной полости

Косвенные признаки увеличения левого желудочка, уплотнение аорты.

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*
Толщина межжелудочковой перегородки	*1,4 см*
Толщина задней стенки левого желудочка	*1,3 см*
Конечно-диастолический объем	112,1 см³
Конечно-систолический объем	*29,6 см³*
Ударный объем	*82,5 см³*
Фракция изгнания	*73,6 %*

Италиком обозначены показатели, отклоняющиеся от значений физиологической нормы, концентрическая гипертрофия левого желудочка, увеличение ударного объема левого желудочка как признак гиперкинетического синдрома, увеличение размеров левого предсердия.

Доплерография сосудов почек

Почечный кровоток без существенных изменений

Ведущие клинические синдромы

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

Клинический диагноз

Основное заболевание

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

Гиперлипопротеинемия, тип II в

Сопутствующие состояния

Алиментарно-конституциональное ожирение I степени

Врачебные рекомендации

Рекомендации по модификации образа жизни

- 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

- Лосартан 100 мг + гипотиазид 50 мг утром
- Лосартан 50 мг вечером
- Ацетилсалициловая кислота после ужина
- Аторвастатин 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 после ужина
- Аторвастатин 10 мг

Визит 3 (спустя 2 недели после назначения S(-) амлодипина)

Жалоб нет, общее состояние удовлетворительное

АД 140/90 мм рт.ст.

Визиты 4, 5, 6 (телефонные)

Жалоб нет, общее состояние удовлетворительное

АД 140/90 мм рт.ст.

Визит 7 (спустя 1, 5 месяца после назначения S(-) амлодипина)

АД 138/85 мм рт.ст.

Массивные тибиальные отеки (лодыжек и стоп) (побочное действие S(-) амлодипина)

S(-) амлодипин отменен, назначен небиволол 5 мг/сут

Визит 8 (телефонный)

Жалоб нет, общее состояние удовлетворительное

Отеки исчезли через 3 дня после 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 после 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 (спустя неделю после возвращения к амлодипину)

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

- 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
- Аторвастатин 10 мг

Визит 10 (неделя S (-) амлодипина 5 мг/сут)

Общее состояние удовлетворительное
АД 132/87 мм рт.ст.
Рекомедации

- 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 (2 недели S (-) амлодипина 5 мг/через сут)

Общее состояние удовлетворительное
АД 134/85 мм рт.ст.

Последующая тактика

Пошаговое снижение дозы S (-) амлодипина до 2,5 мг/через сут на протяжении двухнедельного периода на фоне остальной терапии обеспечило стабильный контроль артериального давления до 134/85 мм рт.ст.

Два месяца последующего наблюдения без развития отеков

Клинический случай интересен тем, что возможности фармакологического контроля артериального давления у пациента были ограничены, и при отличной реакции на S (-) амлодипин появление отеков могло бы поставить точку на дальнейшем назначении этого препарата.

Гипотеза подтвердилась, препарат был возвращен в схему терапии с хорошим результатом контроля артериального давления.