

Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии и ассоциированных состояний: в фокусе – антагонисты кальция

В.В.Косарев, С.А.Бабанов

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

Резюме. В статье обсуждаются вопросы рациональной фармакотерапии артериальной гипертензии, а также роль современных антагонистов кальция в фармакотерапии артериальной гипертензии и ассоциированных состояний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рациональная фармакотерапия, амлодипин.

Rational pharmacotherapy for hypertension and associated conditions: Focus on calcium antagonists

V.V.Kosarev, S.A.Babanov

Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia

Summary. The paper discusses the issues of rational pharmacotherapy for hypertension and the role of current calcium antagonists in pharmacotherapy for hypertension and associated conditions.

Key words: hypertension, rational pharmacotherapy, amlodipine.

Сведения об авторах

Косарев Владислав Васильевич – засл. деят. науки Российской Федерации, д-р мед. наук, проф., зав. каф. проф. болезней и клин. фармакологии ГБОУ ВПО СамГМУ

Бабанов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. проф. болезней и клин. фармакологии ГБОУ ВПО СамГМУ. E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Термин «гипертоническая болезнь», используемый в нашей стране, предложен выдающимся российским терапевтом и кардиологом Г.Ф.Лангом в 1948 г. и обоснован им в монографии «Гипертоническая болезнь». Данное понятие соответствует употребляемому в других странах понятию «эссенциальная гипертензия».

В настоящее время под термином «артериальная гипертензия» (АГ) подразумевают синдром повышения артериального давления (АД) при гипертонической болезни и симптоматических АГ. Следует подчеркнуть, что смысловой разницы в терминах «гипертония» и «гипертензия» практически нет. Как следует из этимологии, *hyper* – от греч. «над, сверх» – приставка, указывающая на превышение нормы; *tensio* – от лат. «напряжение»; *tonos* – от греч. «напряжение». Таким образом, термины «гипертензия» и «гипертония», по сути дела, обозначают одно и то же – «сверхнапряжение».

На современном этапе невозможно переоценить медико-социальную значимость АГ. Поражая около 40% взрослого населения нашей страны, она является важнейшим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), остающихся ведущей причиной смертности в Российской Федерации [1]. При этом АГ наиболее часто развивается у трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая их социальную и трудовую активность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [1–4]. Данные Фремингемского исследования (Framingham Heart Study), проведенного во Фремингеме вблизи Бостона (США), показали прямую зависимость между АГ и риском развития инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН) [2].

Диагноз АГ устанавливается, если повышение АД > 140/90 мм рт. ст. регистрируется по крайней мере при двух повторных визитах к врачу после первона-

чального обследования. В табл. 1 приведена классификация уровня АД, принятая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) – Медицинским обществом по изучению артериальной гипертензии (1999 г.).

Стадии АГ (ВОЗ 1978, 1993)

I стадия – объективные проявления поражения органов-мишеней (ПОМ) отсутствуют.

II стадия – выявляется ПОМ: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ультразвуковые признаки утолщения стенки артерий или атеросклеротические бляшки, небольшое повышение креатинина крови (115–33 мкмоль/л у мужчин и 107–124 мкмоль/л у женщин).

III стадия – ассоциированные клинические состояния, свидетельствующие о возможности их осложненного течения при повышении АД. К ним относятся цереброваскулярные болезни (ишемический и геморрагический инсульт, транзиторные ишемические атаки), заболевания сердца (инфаркт миокарда – ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация, СН), почек (диабетическая нефропатия, почечная недостаточность), периферических артерий (расслаивающая аневризма аорты), гипертоническая ретинопатия (кровоизлияния или экссудат, отек соска зрительного нерва) и др.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделены:

- I10 Эссенциальная (первичная) гипертензия.
- I11 Гипертензивная болезнь сердца (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца).
- I12 Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением почек.
- I13 Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением сердца и почек.
- I15 Вторичная гипертензия.

Категория АД	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	<130	<85
Высоко нормальное	130–139	85–89
АГ, степени		
1-я	140–159	90–99
2-я	160–179	100–109
3-я	>180	>110
Изолированная систолическая АГ	>140	<90

Другие ФР и заболевания	Высокое нормальное АД	Степень АГ		
		1-я	2-я	3-я
ФР отсутствуют	Незначительный риск	Низкий	Умеренный	Высокий
1–2 ФР*	Низкий	Умеренный	Умеренный	Очень высокий
3 и более ФР или ПОМ**	Высокий	Высокий	Высокий	Очень высокий
Сопутствующие ассоциированные клинические состояния*** или СД	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

*ФР: возраст (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет), курение, дислипидемия (общий ХС>6,5 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – ЛПНП>4 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности ниже 1 ммоль/л у мужчин и ниже 1,2 ммоль/л у женщин), наличие в семейном анамнезе ранних ССЗ (в возрасте моложе 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин), ожирение по абдоминальному типу (окружность живота более 102 см для мужчин и более 88 см для женщин), концентрация С-реактивного белка 10 мг/л и более.
 **ПОМ: ГЛЖ (при электрокардиографии – ЭКГ – критерий Соколова–Лайона более 38 мм, Корнельский критерий более 2440 мс, при эхокардиографии – ЭхоКГ – индекс массы миокарда ЛЖ>125 г/м² у мужчин и свыше 110 г/м² у женщин); ультразвуковые признаки утолщения стенки сонной артерии (отношение между толщиной внутренней и средней оболочки более 0,9) или наличие атеросклеротической бляшки; повышение концентрации креатинина в крови (115–133 мкмоль/л у мужчин и 107–124 мкмоль/л у женщин); микроальбуминурия (30–300 мг/сут).
 ***Сопутствующие ассоциированные клинические состояния: цереброваскулярные заболевания (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака); поражение сердца (ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация, СН); поражение почек (диабетическая нефропатия, почечная недостаточность – креатинин в крови более 133 мкмоль/л у мужчин, более 124 мкмоль/л у женщин); протеинурия (свыше 300 мг/сут); поражение периферических артерий; тяжелая ретинопатия (III–IV стадия).

Клиническая картина

Вначале заболевание протекает бессимптомно. При повышении АД могут появляться боли ноющего характера в области сердца, головная боль, головокружение, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами, у некоторых пациентов – носовые кровотечения. Сердце расширяется влево и вниз за счет ГЛЖ и дилатации ЛЖ. Отмечается акцент II тона над аортой. АГ является фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений, постепенно приводит к развитию диастолической дисфункции сердца, СН, дисциркуляторной энцефалопатии. Для поздних стадий болезни характерно развитие осложнений в виде инсультов, приступов стенокардии, снижения зрения, слепоты и др.

Для стратификации риска необходимо оценить ФР, ПОМ или ассоциированных клинических состояний. Оценку риска производят с учетом пола, возраста, курения, уровня систолического АД (САД) и концентрации холестерина (ХС); табл. 2.

Диагностика

Основывается на выявлении повышения АД (более 140/90 мм рт. ст.) и исключения вторичного характера АГ при других заболеваниях. Для АГ характерно ПОМ. Поражение сердца можно диагностировать с помощью объективных методов (смещение левой границы сердца влево, акцент II тона на аорте), ЭКГ и ЭхоКГ. Осмотр глазного дна проводят с целью диагностики гипертонической ангиопатии или ангиосклероза сетчатки. Повышение креатинина свидетельствует о поражении почек. В последние годы все чаще осуществляют суточное мониторирование АД (СМАД). О наличии АГ свидетельствует среднесуточное АД≥130/80 мм рт. ст. по данным СМАД. В норме

степень снижения АД в ночные часы – 10–20% (тип dipper). У больных АГ чаще выявляются типы non-dipper (незначительное ночное снижение АД) и night-peaker (ночное повышение АД). Также дополнительно могут проводиться ультразвуковые исследования (УЗИ) почек и надпочечников; УЗИ брахиоцефальных и почечных артерий; рентгенография органов грудной клетки; определение лодыжечно-плечевого индекса; определение скорости пульсовой волны (показатель ригидности магистральных артерий); количественная оценка протеинурии. При осложненной АГ и подозрении на ее вторичный характер необходимы оценка состояния головного мозга, миокарда, почек, магистральных артерий; выявление вторичных форм АГ – исследование в крови концентрации альдостерона, кортикостероидов, активности ренина; определение катехоламинов и их метаболитов в суточной моче и/или плазме крови; брюшная аортография; компьютерная томография или магнитно-резонансная томография надпочечников, почек и головного мозга.

Лечение

Целью лечения АГ является максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, что предполагает не только коррекцию уровня АД, но и устранение обратимых ФР, а также уменьшение степени ПОМ [4] (табл. 3).

Следует стремиться к стабилизации АД в диапазоне оптимальных или нормальных показателей (ниже 140/90 мм рт. ст.). У пациентов молодого и среднего возраста, а также больных сахарным диабетом (СД) уровень АД не должен превышать 130/85 мм рт. ст.

При 1-й степени АГ с низким риском начинают проводить лечение немедикаментозными методами.

Таблица 3. Цель лечения больных АГ и пути ее достижения

Первичная цель в лечении АГ – максимальное снижение общего риска развития ССЗ в отдаленный период
Достижение цели требует контроля за повышенным АД <i>per se</i> , а также коррекции всех обратимых ФР
АД следует снижать у всех больных АГ по крайней мере до уровня ниже чем 140/90 мм рт. ст. и более низких значений, если они переносятся
Целевой уровень АД следует поддерживать ниже 130/80 мм рт. ст. у больных СД и лиц с высоким или очень высоким риском, как с ассоциированными состояниями (инсульт, ИМ, почечная недостаточность, протеинурия)
Снижение САД < 140 и особенно ниже 130 мм рт. ст. даже при комбинированной терапии может оказаться трудной задачей, особенно у лиц пожилого возраста, при СД и в целом у лиц с ССЗ
Для достижения целевого АД следует назначать антигипертензивную терапию еще до появления значительных повреждений сердечно-сосудистой системы

Таблица 4. Классификация АК по Т.Тоуо-Ока, W. Naylor [5]

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		Ia	Ib	
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	–	–
Бензодиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	–	–
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS; фелодипин ER; никардипин SR	Нитрендипин; исрадипин; никардипин; имолдипин; нисолдипин	Амлодипин; лацидипин

Снижение употребления соли с 10 до 4,5 г/сут позволяет снизить уровень САД на 4–6 мм рт. ст. Снижение избыточной массы тела на 10 кг позволяет уменьшить АД на 5–20 мм рт. ст. Рекомендуются ограничение приема алкогольных напитков, повышение физической активности, отказ от курения, лечение хронических заболеваний, служащих причиной вторичной АГ, исключение воздействия профессиональных вредностей (вибрация, шум, ультразвук, ртуть, свинец) [1].

В настоящее время основными фармакологическими группами лекарственных средств с доказанным антигипертензивным действием являются диуретики, β-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция (АК) [3].

При этом несомненно, что, исходя из профиля безопасности и доказанной эффективности, препаратами выбора при АГ являются АК – группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо ингибировать ток кальция через так называемые медленные кальциевые каналы. Эти препараты используются в кардиологии с конца 1970-х годов и к настоящему времени приобрели такую популярность, что в большинстве развитых стран занимают одно из первых мест по частоте назначения среди препаратов, используемых для лечения ССЗ [3]. Это обусловлено, с одной стороны, высокой клинической эффективностью АК (не только в терапии АГ, но и в лечении стенокардии, СН, цереброваскулярных заболеваний и периферического атеросклероза), с другой – относительно небольшим количеством противопоказаний к их назначению и сравнительно малым числом вызываемых ими побочных эффектов.

Классификация

Существуют разные классификации АК. По химической структуре различают дигидропиридиновые АК (нифедипин, никардипин, фелодипин, лацидипин, амлодипин и др.), производные бензодиазепина (дилтиазем) и фенилалкиламины (верапамил).

АК различаются также *по продолжительности действия*:

- АК I поколения – короткой продолжительности действия (нифедипин, верапамил, дилтиазем);
- АК II поколения – пролонгированного действия (специальные лекарственные формы нифедипина, верапамила, дилтиазема, обеспечивающие равно-

мерное высвобождение препарата в течение длительного времени);

- АК III поколения (амлодипин, лацидипин); табл. 4.

Особое место среди АК занимает амлодипин (Амлотоп), представитель III поколения, обладающий наиболее продолжительным действием, как антигипертензивным, так и антиишемическим, и успешно прошедший всестороннее изучение с позиций доказательной медицины в разных клинических исследованиях, а также обладающий оптимальным соотношением «стоимость–эффективность» с позиций фармакоэкономического анализа [3].

В основе антигипертензивного действия всех АК лежит их способность вызывать выраженную артериальную вазодилатацию в результате инактивации потенциалзависимых кальциевых каналов сосудистой стенки. Амлодипин блокирует поступление ионов кальция через клеточную мембрану в сердечную и гладкую мышцы. Механизм антигипертензивного действия амлодипина объясняется прямым расслабляющим воздействием на гладкие мышцы сосудов, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления. Сосудорасширяющее действие наиболее выражено у АК дигидропиридинового ряда (амлодипин, исрадипин, нитрендипин).

В отличие от недигидропиридиновых АК верапамила и дилтиазема, дигидропиридиновые АК (амлодипин) в незначительной степени влияют на сократимость миокарда и вообще не влияют на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость. Амлотоп (амлодипин) приводит к плавному снижению АД без изменения частоты сердечных сокращений, является метаболически нейтральным, уменьшает эндотелиальную дисфункцию, обладает сбалансированным нормализующим влиянием на систему оксида азота, что дополнительно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений. Выгодным отличием амлодипина от более ранних АК считается отсутствие у него влияния на частоту сердечных сокращений, увеличение которой при физической нагрузке является одним из пусковых механизмов ишемии.

Клиническая фармакокинетика и фармакодинамика

После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 60–65%, достижение максимальной концентрации в плазме крови наблюдается

через 6–12 ч. Равновесная концентрация достигается через 7–8 дней терапии. Прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина. Связывание с белками плазмы составляет 90–97%. Средний V_d – 21 л/кг. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Выделяется с грудным молоком. Амлодипин подвергается медленному, но экстенсивному метаболизму (90%) в печени с образованием неактивных метаболитов, имеет низкий печеночный клиренс (подвергается эффекту первого прохождения через печень). При приеме препарата 1 раз в сутки период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет в среднем 35 ч (от 35 до 50 ч). Общий клиренс – 500 мл/мин. Выводится почками (10% – в неизменном виде, 60% – в виде метаболитов), с желчью и через кишечник (20–25% – с калом). У пациентов пожилого возраста, лиц с печеночной недостаточностью и тяжелой хронической СН $T_{1/2}$ увеличивается до 60–65 ч. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ не изменяется.

Стабильная равновесная концентрация (steady-state) достигается через 7–8 дней приема препарата. При нарушенной функции печени время выведения Амлотопа увеличивается, что характерно и для других АК дигидропиридинового ряда. При приеме Амлотопа не происходит нарушения толерантности к глюкозе, поэтому препарат может применяться у больных СД, а также бронхиальной астмой и подагрой. Влияние Амлотопа (в виде блокирования медленных кальциевых каналов и снижения внутриклеточной гиперкальциемии) в 80 раз более выражено в отношении гладкомышечных клеток сосудов в сравнении с сократительным миокардом. Таким образом, снижение АД под действием Амлотопа происходит именно вследствие периферической вазодилатации. Амлотоп обладает выраженным гипотензивным действием в отношении как САД, так и ДАД.

Доказанная эффективность

Амлодипин эффективно снижает АД и при сравнении его с другими АК. Так, в исследовании R.Watts и соавт. [6] амлодипин снижал АД в большей степени, нежели дилтиазем (форма с контролируемым освобождением). Длительность действия препарата ($T_{1/2}$ – 35–50 ч) позволяет принимать его 1 раз в сутки, а это существенно способствует приверженности пациентов лечению.

В исследовании ACCT [7] проводилось изучение эффективности амлодипина у лиц разного возраста, пола и расы. Существенно, что препарат более эффективен у женщин и одинаково эффективен у лиц белой и негроидной расы. В большом исследовании ALLHAT [8], где среди 33 357 больных (средний возраст 67 лет) было 35% лиц негроидной расы, 19% – белой, 36% больных, страдающих СД, величины АД в группах пациентов, где базовыми препаратами были амлодипин, лизиноприл и хлоргалидон, спустя 5 лет лечения достигнутые показатели АД были практически одинаковы. Впрочем, результаты этого исследования будут еще долго обсуждаться.

Доказано, что Амлотоп обладает длительным гипотензивным действием за счет большого $T_{1/2}$ (35–50 ч), что позволяет ему контролировать АД равномерно в течение суток. Так, в исследовании L.Horwitz и соавт. [9] при применении 5–10 мг амлодипина в течение 10 нед снижение САД составило 13,1 мм рт. ст., ДАД – 12,2 мм рт. ст. Препарат эффективен в отношении контроля раннего утреннего подъема АД вне зависимости от времени приема (утром или вечером 1 раз в сутки).

В исследовании FLeepen и соавт. при перерыве в лечении АД сохранялось в пределах нормальных цифр даже на 2-е сутки после отмены препарата [10]. Максимальный гипотензивный эффект при терапии 5 мг амлодипина наступает лишь на 6-й неделе применения препарата, что делает нецелесообразным раннее увеличение дозы при неполном контроле уровня АД [11]. Препарат оказывает дозозависимое действие на уровень АД и характеризуется линейной зависимостью «доза–концентрация» в плазме крови. Так, в исследовании на здоровых волонтерах ДАД снижалось при измерении стоя на 1,1, 4,8 и 8,0 мг рт. ст. при применении 2,5, 5 и 10 мг амлодипина соответственно [12].

При длительном назначении амлодипин вызывает обратное развитие ГЛЖ, причем по способности вызывать регрессию ГЛЖ он не уступает ни диуретикам, ни ИАПФ. Амлодипин уменьшает экскрецию альбуминов с мочой у больных СД типа 2. По некоторым наблюдениям, ренопротективное действие амлодипина у больных с диабетической нефропатией столь же выражено, как и действие ИАПФ, которые считаются препаратами выбора для таких больных [13, 14].

Кроме того, важнейшими исследованиями, определившими с позиций доказательной медицины эффективность амлодипина в терапии АГ, явились TOMHS, ALLHAT, VALUE, PREVENT. Так, в исследовании TOMHS, в котором сравнивалась эффективность разных классов гипотензивных препаратов у больных мягкой АГ, доказано, что при одинаковой эффективности с БАБ, диуретиками, ИАПФ и α -адреноблокаторами [15] амлодипин обеспечивает наилучшую приверженность пациентов лечению.

Исследование ALLHAT [8] убедительно продемонстрировало эффективность и безопасность амлодипина у пациентов с АГ при сравнении с диуретиком и ИАПФ. Результаты исследования VALUE, в которое были включены 15 245 больных АГ старше 50 лет, имевших повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений [16], продемонстрировали, что гипотензивный эффект амлодипина более выражен, особенно в первые месяцы лечения по сравнению с валсартаном.

К несомненным достоинствам амлодипина можно отнести наличие у него антиангинального эффекта, который определяется особенностью механизма действия и обусловлен коронаролитическим воздействием препарата, что также определяет наиболее предпочтительный контингент больных. Эффект препарата максимален именно у пациентов с выраженным спастическим компонентом коронарной обструкции [17]. Антиангинальное действие амлодипина подтверждено результатами исследования CAPE [18] у больных со стабильной стенокардией напряжения [19]. В это исследование, длившееся 8 нед, были включены 315 больных, страдающих стабильной стенокардией и получавших амлодипин в дозе 5–10 мг/сут или плацебо. Было показано, что амлодипин значительно снижал частоту эпизодов ишемической депрессии сегмента ST по данным Холтеровского мониторирования, а также частоту болевых приступов и необходимость применения короткодействующих нитратов.

В исследовании PREVENT амлодипин назначался больным с ИБС в течение 3 лет, и оценивалось влияние этого препарата на течение атеросклероза коронарных и сонных артерий [20]. В ходе исследования изучалось изменение степени атеросклеротического поражения коронарных артерий и толщины интима–медиаляльного слоя сонных артерий на фоне на-

значения амлодипина. Исследование проводилось на 825 пациентах с наличием подтвержденной с помощью коронарографии ИБС. Пациенты получали амлодипин в дозе 5 мг, которая при хорошей переносимости увеличивалась до 10 мг. В результате исследования не было получено достоверного различия в исследуемых группах – активного лечения и контроля – в отношении прогрессирования атеросклеротического стенозирования коронарных сосудов. Напротив, отмечалось выраженное влияние амлодипина на прогрессирование атеросклероза в сонных артериях, выявляемое с помощью ультрасонографии. При этом в группе амлодипина наблюдалась регрессия интима–медиаляльного слоя на 0,046 мм, а в группе контроля – утолщение на 0,011 мм. В настоящее время доказана корреляция степени утолщения интима–медиаляльного слоя сонных артерий с частотой развития ИМ и мозгового инсульта. Также в исследовании PREVENT показана хорошая переносимость препарата, что отмечалось ранее другими исследователями, при этом частота побочных реакций сопоставима с группой плацебо (79% для амлодипина и 83% для плацебо). Дополнительное назначение ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента в группе амлодипина наблюдалось в 2 раза реже, чем в группе плацебо.

Исследование CAMELOT (включен 1991 пациент, длительно страдающий ИБС без сопутствующей АГ и с ангиографически подтвержденными стенозами в коронарных артериях) [21] – на фоне современной терапии (ацетилсалициловая кислота, БАБ, статины) больные дополнительно стали получать либо амлодипин (5–10 мг/сут), либо эналаприл (10–20 мг/сут), либо плацебо. Через 2 года наблюдения внутрисосудистое УЗИ выявило прогрессирование атеросклероза в группе плацебо, тенденцию к прогрессированию атеросклероза в группе применения эналаприла и отсутствие прогрессирования атеросклероза в группе применения амлодипина.

Доказана эффективность сочетанной терапии амлодипином и статинами при наличии АГ и ИБС. Антигипертензивный и антиатерогенный эффекты амлодипина и аторвастатина были подтверждены результатами двух обширных многоцентровых клинических исследований. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании RESPOND с использованием факториального дизайна 3×5 была изучена эффективность разных комбинаций амлодипина (плацебо, 5 и 10 мг) и аторвастатина (плацебо, 10, 20, 40 и 80 мг) у 1660 пациентов с АГ и повышенным уровнем ХС. Через 8 нед лечения у пациентов, получавших комбинированное лечение, отмечено достоверное снижение АД, ХС в составе ЛПНП и степени риска сердечно-сосудистой смертности по Фремингемской шкале. Каждый из компонентов в изученном диапазоне дозировок не оказывал влияния на фармакологическое действие другого активного вещества. В ходе исследования не были выявлены нежелательные взаимодействия между амлодипином и аторвастатином, отмечена хорошая переносимость комбинированного лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимися в группах комбинированной терапии, были периферические отеки (9,4% против 2,7% в группе плацебо), головная боль и головокружение, – выраженность этих явлений расценивалась как «незначительная» или «умеренная». Частота появления миалгий в группе комбинированного лечения составила 1,0% и не отличалась от таковой в группах амлодипина (1,4%), аторвастатина (1,1%) и плацебо (1,8%) [22].

В многоцентровом рандомизированном исследовании AVALON (Atorvastatin and Amlodipine in Patients with Elevated Lipids and Hypertension) изучалась эффективность амлодипина, аторвастатина и их комбинации (в виде отдельных препаратов) у пациентов с повышенным уровнем АД и гиперхолестеринемией. Исследование состояло из двух последовательных фаз. В I фазе (двойное слепое исследование с двойной плацебо-имитацией) пациенты случайным образом распределялись в 4 исследуемые группы: 1-я – амлодипин 5 мг/сут + плацебо аторвастатина; 2-я – аторвастатин 10 мг/сут + плацебо амлодипина; 3-я – амлодипин 5 мг/сут + аторвастатин 10 мг/сут и 4-я – плацебо. Длительность I фазы составляла 8 нед. Во II фазе (одиночное слепое исследование) все пациенты получали терапию амлодипином 5 мг/сут и аторвастатином 10 мг/сут в течение 12 нед. Также допускалось увеличение дозы каждого из двух препаратов для усиления гипотензивного и/или гиполипидемического эффекта. В I фазу исследования были включены 847 пациентов. На момент завершения I фазы исследования (неделя 8) в группе комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином целевые значения АД и целевой уровень ХС ЛПНП были достигнуты у 45% участников, а в группах амлодипина, аторвастатина и плацебо – соответственно в 8,3, 28,6 и 3,5% наблюдений ($p < 0,001$ для всех парных сравнений). В конце II фазы исследования (неделя 28) на фоне комбинированной терапии амлодипином (средняя доза 7,6 мг/сут) и аторвастатином (средняя доза 28,4 мг/сут) снижение АД и ХС ЛПНП до целевых значений отмечалось в 67,1% случаев. 10-летний риск развития ИБС по Фремингемской шкале снизился с 15,1% (исходно) до 6,9% (неделя 28). Исследование показало, что амлодипин не влияет на гиполипидемическое действие аторвастатина, а последний, в свою очередь, не изменяет гипотензивный эффект амлодипина. Переносимость комбинированной терапии была оценена как удовлетворительная. Частота прекращения лечения по любой причине при совместном приеме амлодипина и аторвастатина составила 7,7%, а в группах амлодипина – 5 мг/сут, аторвастатина – 10 мг/сут и плацебо – соответственно 7,0, 7,5 и 9,6%. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе комбинированной терапии были периферические отеки (5,3% против 2,1% в группе плацебо), мигалгии (4,8% против 2,1% в группе плацебо) и синусит (2,9% против 0,8% в группе плацебо) [23].

Кроме того, важное место в понимании роли амлодипина в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией занимает исследование PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study), в котором препарат добавляли к стандартной терапии СН у больных с выраженными нарушениями сократительной функции ЛЖ (фракция выброса менее 30%) и при этом не выявили негативного влияния на жесткие конечные точки, что позволяет не драматизировать возможные негативные последствия применения амлодипина у больных с СН [24].

Также доказано, что Амлотоп (амлодипин) не оказывает отрицательного действия на липидный, пуриновый и углеводный обмен, что особенно важно при лечении больных АГ, многие из которых имеют его нарушения. Так, результаты исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) убедительно показали, что комбинация амлодипин + периндоприл оказалась гораздо эффективнее, чем комбинация атенолол + бендрофлуметиазид, как по влиянию на жесткие и суррогатные конечные точки,

так и на метаболические параметры у пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Доказано, что при применении комбинации амлодипин + периндоприл по сравнению с комбинацией атенолол + бендрофлуметиазид на 23% достоверно реже отмечалось развитие новых случаев СД ($p < 0,007$) [25, 26].

В исследовании INVEST у больных АГ в сочетании с ИБС на фоне лечения АК верапамилом в комбинации с ИАПФ был достоверно ниже риск развития СД по сравнению с больными, получавшими лечение атенололом в комбинации с диуретиком [27].

В полной мере это относится и к амлодипину – Амлотопу, давно и успешно зарекомендовавшему себя на фармацевтическом рынке. Клиническая практика и анализ данных литературы свидетельствуют о том, что есть несколько категорий больных АГ, у которых использование Амлотопа (амлодипина) может быть более предпочтительным, нежели использование других классов антигипертензивных препаратов, включая некоторые другие АК:

1. АГ у больных с ИБС, учитывая наличие у АК антигипертензивного и антиангинального (антиишемического) эффектов.
2. Независимо от уровня АД имеет место синергизм в кардиопротективных эффектах амлодипина и статинов.
3. Изолированная систолическая гипертензия у пожилых лиц.
4. АГ у больных со стенозирующим поражением сонных артерий или с высоким риском развития мозгового инсульта.
5. АГ у больных СД или метаболическим синдромом.
6. АГ у больных с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса меньше 30%).
7. АГ у больных, которые принимают нестероидные противовоспалительные средства, например, в связи с деформирующим остеоартрозом.
8. Реноваскулярная гипертензия.
9. АГ, вызванная циклоспорином.
10. Идиопатический гиперальдостеронизм (двусторонняя гиперплазия коры надпочечников).

Оптимальным для назначения Амлотопа можно считать сочетание АГ со стенокардией напряжения, в том числе при выраженном вазоспастическом компоненте ишемии и застойной СН. Амлодипин широко применяется и для лечения стабильной стенокардии напряжения, достоверно снижая частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии. Амлодипин оказывает протективное воздействие на миокард после эпизода ишемии, снижая кальциевую перегрузку клеток, являющуюся причиной миокардиального повреждения.

Противопоказания и побочные эффекты

Противопоказаниями для длительного применения АК в качестве антигипертензивных препаратов являются систолическая дисфункция ЛЖ (клинические и рентгенологические признаки застоя в легких), критический аортальный стеноз, синдром слабости синусового узла (если не имплантирован электрокардиостимулятор), атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени (если не имплантирован электрокардиостимулятор), синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта с пароксизмами мерцания или трепетания предсердий, а также беременность и грудное вскармливание.

Амлотоп хорошо переносится больными, редко вызывает нежелательные эффекты, наиболее замет-

ными из которых являются гиперемия кожных покровов, редко – нарушения ритма (брадикардия, желудочковая тахикардия, трепетание предсердий), ортостатическая гипотензия, расстройства зрения, отечность лодыжек и стоп, увеличение частоты мочеиспускания, диспепсия, изменение режима дефекации, одышка, артралгия. Со стороны кожных покровов: зуд, редко – многоформная эритема, также редко – гиперплазия десен, гинекомастия, повышенные уровни печеночных ферментов.

Лекарственное взаимодействие

Фармакодинамические взаимодействия АК проявляются изменением выраженности антигипертензивного эффекта (усилением или снижением) и усилением кардиодепрессивных эффектов (снижением сократимости миокарда, замедлением проведения по проводящим путям и т.д.). Какой-либо корректировки дозы препарата не требуется при одновременном применении тиазидных диуретиков, БАБ, ИАПФ. Показано благоприятное влияние на уровень АД при одновременном назначении амлодипина с БАБ. Известно, что нестероидные противовоспалительные средства обладают прогипертензивным действием, снижают эффективность применения антигипертензивных препаратов [3, 5, 28]. При совместном приеме нестероидных противовоспалительных средств и антигипертензивных препаратов предпочтение следует отдавать амлодипину – препарату АК дигидропиридинового ряда, в гипотензивном действии которых не участвуют напрямую эффекты простагландинов, а при необходимости – комбинации АК с мочегонными препаратами для предотвращения задержки натрия и воды у соль-чувствительных гипертоников.

Амлодипин совместим с основными группами гипотензивных средств (диуретики, ИАПФ, БАБ), нитратами и гипогликемическими препаратами. Средства для ингаляционного наркоза (производные углекислого газа), амиодарон, хинидин могут усиливать действие АК.

Литература

1. Крюков НН, Качковский МА, Бабанов СА, Вербовой АФ. *Справочник терапевта*. Ростов-на-Дону: Феникс, 2013.
2. Kannel WB, Dawler TR, Mac Gee DL. *Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study*. *Circulation* 1985; 61: 1179–82.
3. Косарев ВВ, Бабанов СА, Вербовой АФ. *Справочник клинического фармаколога*. Ростов-на-Дону: Феникс, 2011.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. *Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology (2007). Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105–87.
5. Toyono-Oka T, Nayler W. *Third generation calcium entry blockers*. *Blood Press* 1996; 5 (4): 206–8.
6. Watts RW et al. *A placebo-controlled comparison of diltiazem and amlo-dipine monotherapy in essential hypertension using 24-h ambulatory monitoring*. *Blood Press* 1998; 7 (1): 25–30.
7. Kloner RA et al. *Sex- and age-related antihypertensive effect of amlo-dipine*. *Am J Card* 1996; 77: 713–22.
8. *Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomised to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. *JAMA* 2002; 288 (23): 2981–98.
9. Horwitz LD et al. *Comparison of amlo-dipine and long-acting diltiazem in the treatment of mild or moderate hypertension*. *Am J Hypertens* 1997; 10 (11): 1263–9.

10. Leenen FH et al. *Persistence of antihypertensive effect after missed doses of calcium antagonist with long (amlo-dipine) vs short (diltiazem) elimination half-life*. *British J Clin Pharmacol* 1996; 41 (2): 83–8.
11. Hayduk K et al. *Is initial dose titration of amlo-dipine worthwhile in patients with mild to moderate hypertension?* *Current Med Res Opinion* 1999; 15 (1): 39–45.
12. De Champlain J et al. *Different effects of nifedipine and amlo-dipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients*. *J Hypertens* 1998; 16 (11): 1357–69.
13. Petkar S et al. *Amlo-dipine monotherapy in stable angina pectoris*. *Indian Heart J* 1994; 46 (2): 85–8.
14. Steffensen R et al. *Effects of amlo-dipine and isosorbide dinitrate on exercise-induced and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris*. *Cardiovasc Drug Ther* 1997; 11 (5): 629–35.
15. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. *Comparison of five anti-hypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)*. *Circulation* 1995; 91: 698–706.
16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. *Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlo-dipine: the VALUE randomised trial*. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
17. Van Kham et al. *Amlo-dipine versus diltiazem controlled release as monotherapy in patients with stable coronary artery disease*. *Current Ther Res Clin Exp* 1998; 59 (3): 139–48.
18. Deanfield J, Detry JM, Lichtlen PR. *Amlo-dipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind circadian anti-ischemia program in Europe (CAPE Trial)*. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1460–7.
19. Hall RJ. *A multicenter study comparing the efficacy and tolerability of nisoldipine coat-core and amlo-dipine in patients with chronic stable angina*. *Current Ther Res Clin Exp* 1998; 59 (7): 483–97.
20. Pitt B, Byington R, Furberg C et al. *Effect of amlo-dipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events*. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
21. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P. *Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2004; 292: 2217–26.
22. Preston RA, Harvey P, Herfert O et al. *A randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacodynamic interaction of coadministered amlo-dipine and atorvastatin in 1660 patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the respond trial*. *J Clin Pharmacol* 2007; 47 (12): 1555–69.
23. Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D et al. *AVALON Investigators. Efficacy and safety of coadministered amlo-dipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial*. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8 (8): 571–83.
24. Packer M, O'Connor CM, Ghalis JK et al. *Effect of amlo-dipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure*. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107–14.
25. Dablof B, Sever PS, Poulter NR for the ASCOT investigators. *Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlo-dipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumet-hiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial*. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
26. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. *Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study*. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
27. Pepine C, Handberg EM, Cooper de Hoff RM et al. *A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial*. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
28. Карпов ЮА. *Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса*. *Кардиология*. 2000; 10: 52–5.