

Клиническое применение антагониста кальция III поколения Амлотопа в терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В.С.Задонченко, Г.Г.Шехян, А.А.Ялымов

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Резюме. Несмотря на полученные факты, раскрывающие механизмы патогенеза и способствующие повышению эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), последние продолжают доминировать среди причин смертности и инвалидизации населения. В связи с этим поиск новых методов лечения ССЗ остается наиболее актуальным в современной кардиологии. В лечении ССЗ применяются многие классы лекарственных средств, среди которых выделяются антагонисты кальция (АК). Этот класс препаратов с успехом используется в лечении больных, страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца [1–3, 5].

АК – гетерогенная группа лекарственных препаратов, имеющих одинаковый механизм действия, но различающихся по ряду свойств, в том числе по фармакокинетике, тканевой селективности, влиянию на частоту сердечных сокращений и др. Основным свойством всех АК является способность обратимо ингибировать ток кальция через медленные кальциевые каналы. Эти средства используются в кардиологии с конца 1960-х годов и к настоящему времени приобрели столь широкую популярность, что в большинстве развитых стран занимают одно из первых мест по частоте назначения среди препаратов, используемых для лечения ССЗ. Обусловлено это, с одной стороны, высокой клинической эффективностью АК, с другой – относительно небольшим количеством противопоказаний к их назначению и сравнительно небольшим числом вызываемых ими побочных эффектов [1, 2, 4, 5].

Ключевые слова: Амлотоп, амлодипин, фенилалкиламины, дигидропиридины, бензотиазепины, дифенилпиперазины, диариламинопропиламины, верапамил, дилтиазем, циннаризин, бепридил, антагонисты кальция, антагонист кальция III поколения, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка.

Clinical use of the III generation calcium antagonist Amlotop in the treatment of patients with cardiovascular disease

V.S.Zadionchenko, G.G.Shehyan, A.A.Yalymov

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary. Despite the facts, revealing the mechanisms of pathogenesis and enhancing the effectiveness of the treatment of cardiovascular disease (CVD), the latter continues to be the leading cause of death and disability in the population. In this regard, the search for new treatments for CVD remains the most relevant in modern cardiology. In the treatment of CVD many classes of drugs are used, among which are calcium antagonists (AA). This class of drugs has been successfully used in the treatment of patients with arterial hypertension and coronary heart disease [1–3, 5].

CA are a heterogeneous group of drugs that have the similar action mechanism, but differ in a number of properties, including pharmacokinetics, tissue selectivity, effect on heart rate, etc. The main feature of all is the ability of CA to reversibly inhibit calcium current through the slow calcium channels. These funds are used in cardiology from the end of the 1960s and have since become so widely popular that in most developed countries they hold one of the first places on the prescription rate of drugs used for the treatment of cardiovascular disease. This is due, on the one hand, to the CA high clinical efficacy, and on the other to a relatively small number of contraindications to their purpose and the comparatively small number of side effects. [1, 2, 4, 5].

Key words: Amlotop, amlodipine, phenylalkylamines, dihydropyridinesbenzothiazepines, difenilpiperaziny, diarilaminopropilamin, verapamil, diltiazem, cinnarizine, bepridil, calcium antagonists, calcium antagonist III generation, hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, left ventricular hypertrophy.

Сведения об авторах:

Задонченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, засл. деят. науки Российской Федерации

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ayalymov@gmail.com

Классификация антагонистов кальция

Исходя из химической структуры, обычно антагонисты кальция (АК) подразделяют на следующие группы:

1) фенилалкиламины (верапамил, галлопамил и др.);

2) дигидропиридины (нифедипин, нитрендипин, нимодипин, амлодипин, лацидипин, фелодипин, никардипин, исрадипин, лерканидипин и др.);

3) бензотиазепины (дилтиазем, клентиазем и др.);

4) дифенилпиперазины (циннаризин, флунаризин);

5) диариламинопропиламины (бепридил).

Таблица 1. Классификация АК (по Т.Тою-Ока, W.Nayler, 1996)

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIb	
Фенилалкаламины	Верапамил	Верапамил SR	–	–
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	–	–
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Нитрендипин Исрадин Никардипин Нимодипин Нисолдипин	Амлодипин Лацидипин

Таблица 2. Влияние амлодипина на уровень АД

Авторы исследования	Число пациентов	Доза препарата, мг	Длительность лечения	Снижение АД, мм рт. ст.
W.Frishman	123	5–10	8 нед	↓САД на 12,8; ↓ДАД на 10,1
A.Lorimer	106	5	12 нед	↓САД на 11,9; ↓ДАД
G.Habeler	62	5–10	27 мес	↓САД на 30,5; ↓ДАД на 20,7
P.Broadhurst	11	5–10	6 нед	↓АД с 169/104 до 146/92
R.Khokhani	20	5–10	4 нед	↓АД с 162/100 до 139/85
K.Sethi	–	20	4 нед	↓САД на 32; ↓ДАД
A.Ajayi	20	5–10	2–6 нед	↓АД со 190/104 до 150/79
C.Lau	65	5	–	↓САД на 22,3; ↓ДАД на 12,3
L.Horwitz	123	5–10	10 нед	↓САД на 13,1; ↓ДАД на 12,2

Наиболее широко используется классификация АК, предложенная Т.Тою-Ока и W.Nayler (табл. 1).

Клиническая фармакология Амлодипина

При приеме внутрь Амлодипин полностью всасывается в тонком кишечнике. Его биодоступность колеблется от 60 до 80%, что значительно выше, чем у лацидипина (10%), нифедипина (56%), фелодипина (15%) и других АК. Ни всасываемость, ни биодоступность Амлодипина не изменяются при его совместном назначении с пищей. Плазменные концентрации амлодипина достигают максимума примерно через 6 ч после приема препарата внутрь.

Амлодипин циркулирует в крови в прочной связи с белками плазмы крови (>95%). У амлодипина очень большой объем распределения (21 л/кг массы тела). Наибольшие его концентрации обнаруживаются в печени, легких, почках и надпочечниках. С другой стороны, он плохо проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, а значит, не оказывает влияние на центральную нервную систему и развитие плода во время беременности. Период полужизни Амлодипина в плазме крови значительно больше, чем у других АК, и колеблется от 35 до 52 ч, что связано с медленной скоростью его биотрансформации в печени. Период полужизни Амлодипина удлиняется с возрастом (с 35 до 48 ч) и при наличии АГ (64 ч), поэтому он может считаться АК 1-го ряда для длительной терапии больных, страдающих АГ или стабильной стенокардией.

Единственный путь элиминации Амлодипина из организма – метаболизм в печени с образованием по меньшей мере десяти неактивных метаболитов, которые выводятся почками. Основные параметры фармакокинетики Амлодипина незначительно изменяются у лиц с почечной недостаточностью. Это обеспечивает его безопасное использование у больных пожилого и старческого возраста, у которых часто имеется та или иная степень дисфункции почек. Однако период полужизни Амлодипина в плазме крови значительно удлиняется при печеночной недостаточности, поэтому применение данного препарата у пациентов с циррозом печени требует осторожности [2, 27, 38].

Применение Амлодипина при АГ

В настоящее время АК являются одним из основных классов лекарственных препаратов, использующихся для лечения АГ. Снижение артериального давления (АД) под действием Амлодипина происходит вследствие периферической вазодилатации, которая является результатом блокирования медленных кальциевых каналов и снижения уровня внутриклеточного кальция гладкомышечных клеток сосудов.

По данным сравнительных исследований (ALLHAT, TOMHS, VALUE), амлодипин продемонстрировал гипотензивный эффект, равный антигипертензивной активности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов к ангиотензину II, диуретиков и β-адреноблокаторов (БАБ). Амлодипин обладает выраженным гипотензивным действием в отношении как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД); табл. 2.

Однако степень снижения АД различается, по данным разных авторов. Так, в исследовании L.Horwitz и соавт. [18] при применении 5–10 мг амлодипина в течение 10 нед снижение САД составило 13,1 мм рт. ст., ДАД – 12,2 мм рт. ст., а в исследовании G.Habeler и соавт. [16] при применении такой же дозы амлодипина в течение 27 мес САД понизилось на 30,5 мм рт. ст., а снижение ДАД составило 20,7 мм рт. ст.

Амлодипин обладает длительным гипотензивным действием за счет большого периода полувыведения, что позволяет ему контролировать АД равномерно в течение суток. Это приводит к сравнительно большей эффективности препарата в отношении контроля раннего утреннего подъема АД вне зависимости от времени приема (утром или вечером 1 раз в сутки) [2, 5]. В исследовании E.Leenen и соавт. [24] при переходе в лечение АД сохранялось в пределах нормальных цифр даже на 2-е сутки отмены препарата. 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. Препарат оказывает дозозависимое действие на уровень АД и характеризуется линейной зависимостью «доза–концентрация» в плазме крови. Так, при иссле-

довании на здоровых волонтерах ДАД снижалось при измерении стоя на 1,1, 4,8 и 8,0 мм рт. ст. при применении 2,5, 5 и 10 мг амлодипина соответственно [24]. Амлотоп в дозах, обычно применяемых для лечения АГ, оказывает весьма благоприятное действие на почечную функцию. Использование препарата при почечной недостаточности, таким образом, не противопоказано [2, 5, 6, 9, 15, 16, 18–22, 33].

При развитии гипотензивного действия Амлотоп не происходит изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС), что выделяет препарат среди остальных представителей дигидропиридинового ряда.

Применение Амлотоп в терапии АГ у больных сахарным диабетом

При сочетании сахарного диабета (СД) и АГ особенно велик риск серьезных осложнений ССЗ, поэтому лечение АГ у больных СД должно быть особенно активным. Возникает вопрос, насколько эффективно и безопасно применение АК у больных СД, поскольку известно, что некоторые из них (например, нифедипин) способствуют повышению гликемии и угнетению секреции инсулина [2, 5]. Однако такое действие присуще не всем препаратам класса АК: Амлотоп вызывает лишь незначимое повышение уровня глюкозы и либо вообще не влияет на содержание липидов в плазме крови, либо происходит небольшое повышение уровня холестерина за счет липопротеидов высокой плотности. Кроме того, Амлотоп нормализует инсулиновый ответ на провокацию глюкозой у инсулинорезистентных больных АГ, не ухудшает функцию почек и не влияет на микроглобулинурию. Благодаря перечисленным качествам Амлотоп вполне обоснованно считается безопасным антигипертензивным препаратом (АГП) даже для пациентов с СД. У больных СД с нормальным АД прием 5 мг/сут Амлотоп не оказывает влияния ни на чувствительность к инсулину, ни на его экскрецию [2, 5, 20].

Амлотоп в комбинации с другими АГП

Несмотря на то, что Амлотоп является эффективным гипотензивным средством в качестве монотерапии у больных АГ разной степени, все же можно назвать по меньшей мере три обстоятельства, когда необходимо сочетанное применение с другими АГП:

- если требуется быстрое снижение АД (учитывая отсроченное начало действия амлодипина);
- Амлотоп добавляют к уже проводимой монотерапии, которая оказалась неадекватной;
- если монотерапия Амлотопом не обеспечивает удовлетворительного контроля АД.

Многочисленные клинические исследования показали, что Амлотоп потенцирует гипотензивный эффект диуретиков, при добавлении Амлотоп к уже проводимой терапии диуретиками эффективность последней повышается [2, 6].

Сочетанное лечение Амлотопом и БАБ дает усиленный гипотензивный эффект. В исследовании Vetroves и соавт. амлодипин назначали больным, уже получающим БАБ, и при этом не наблюдалось какого-либо ухудшения функции левого желудочка (ЛЖ) [11, 15–17].

При комбинации амлодипина с ИАПФ потенцируется гипотензивный эффект последнего [2, 37, 40].

Таким образом, благодаря собственной гипотензивной активности препарата, а также тому, что лечение Амлотопом не вызывает развития рефлекторной тахикардии и повышения концентрации катехоламинов в плазме крови, можно использовать Амлотоп

Таблица 3. Сравнительная эффективность амлодипина и других гипотензивных препаратов

Исследование	Лечение
Coca и соавт.	Амлодипин (10 мг) vs нитрендипин (20 мг)
Englert и соавт.	Амлодипин (10 мг) vs нитрендипин (20–40 мг)
Fodor и соавт.	Амлодипин (5–10 мг) vs атенолол (50–100 мг)
Torok, Farsang и соавт.	Амлодипин (6,9 мг [ср.]) vs нитрендипин (29 мг [ср.])
Velasco и соавт.	Амлодипин (8 мг [ср.]) vs каптоприл (82 мг [ср.])

Таблица 4. Изменение эхокардиографических показателей в группах через 12 мес лечения в исследовании TOMHS

Показатели	Группы пациентов						
	Ацебутолол	Амлодипин	Хлорталидон	Доксазозин	Эналаприл	Все препараты	Плацебо
МЖП, мм	-0,2	-0,6	-0,6	-0,8	-0,5	-0,5	-0,3
ЗСЛЖ, мм	-1,0	-1,0	-0,9	-0,7	-0,7	-0,9	-0,7
ОЛЖ, мм ³	0,5	-0,3	-1,6	0,3	0,1	-0,2	-0,2
ИММЛЖ, г/м ²	-5,9	-11,2	-15,6	-9,5	-6,2	-9,7	-6,9
ИММЛЖ, г/м	-9,5	-15,5	-20,6	-12,9	-10,2	-13,8	-1,6
ПЖ, %	-3,0	-2,8	-1,7	-3,2	-2,7	-2,7	-1,6
Число пациентов	103	100	111	113	105	532	186

Примечание. МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ОЛЖ – внутренний объем левого желудочка, ПЖ – правый желудочек; ИММЛЖ – в расчете на площадь поверхности тела и рост.

в качестве монотерапии, если состояние больного не требует немедленного снижения АД. Дополнительным преимуществом Амлотопы является небольшое повышение уровня липопротеидов высокой плотности в плазме крови [10, 11].

Сравнительная гипотензивная эффективность Амлотопы

Все дополнительные преимущества любого препарата теряют свое значение, если его основное действие при этом оказывается недостаточно сильным. В табл. 3 отражена сравнительная активность Амлотопы как гипотензивного агента. Показано, что для эффективного снижения АД требуются относительно низкие дозы.

J.Burris и соавт. в исследовании двойным слепым методом одними из первых показали одинаковую гипотензивную силу амлодипина и гидрохлоротиазида. Больные принимали 2,5–10 мг/сут амлодипина и 25–100 мг/сут диуретика, гипотензивный эффект был одинаковым, но в группе принимавших амлодипин гораздо реже наблюдались отклонения в лабораторных показателях (гипокалиемия и гиперурикемия), чем в группе диуретика. В двух группах не было ни одного случая повышения ЧСС [6].

Сарруиссио и соавт. в подобном двойном слепом исследовании сравнили амлодипин с нифедипином, а также показали, что при одинаковом гипотензивном действии эффект амлодипина развивается постепенно и поддерживается длительно на одном уровне, тогда как действие нифедипина имеет достаточно резко выраженные пики и минимумы.

A.Lorigier и соавт. сравнили эффективность амлодипина и верапамила. Амлодипин оказался более эффективным гипотензивным средством с меньшим количеством побочных эффектов.

Thaulow и соавт. сравнивали эффективность амлодипина и эналаприла; в исследование были включены 239 мужчин и 222 женщины. Эти препараты хорошо снижали кровяное давление, но в группе эналаприла для адекватного контроля кровяного давления потребовалось дополнительное назначение диуретика в 20% случаев, тогда как в группе амлодипина – только в 11%. Средняя доза амлодипина после 50 нед лечения составила 7,2 мг/сут, средняя доза эналапри-

ла – 28 мг/сут. Частота возникновения побочных эффектов (для эналаприла это в основном кашель, для амлодипина – периферические отеки) была выше в группе эналаприла. Таким образом, нет оснований сомневаться в эффективности Амлотопы как АГП даже в качестве монотерапии.

Влияние Амлотопы на гипертрофию миокарда ЛЖ

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании TOMHS [1, 2] проводилось сравнение пяти АГП: диуретика (хлорталидон), БАБ (ацебутолол), АК (амлодипин), ИАПФ (эналаприла малеат), антагониста α -адренорецепторов (доксазозин) и их возможного влияния на массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ). Проведение исследования основывалось на доказанной связи между увеличением размеров ЛЖ и повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Исследование проводилось более 4 лет на 902 пациентах с мягкой АГ. На 1-й ступени пациентам предлагался один из пяти АГП (в том числе амлодипин в дозе 5 мг/сут) или плацебо, а затем, на 2-й ступени, при неадекватном контроле АД присоединялся второй препарат (хлорталидон в пяти группах пациентов и эналаприл в группе, ранее получавшей хлорталидон). Все препараты назначались 1 раз в сутки утром. Контрольные эхокардиографические исследования проводились исходно, через 3, 12, 24, 36 и 48 мес. За время исследования наблюдалось значительное снижение уровня АД, причем в группах ацебутолола и амлодипина процент изменения терапии был наименьшим, т.е. адекватный контроль АД наблюдался в течение всего 4-летнего периода наблюдения в дозах препаратов, не превышающих исходные. При исследовании динамики изменения ММЛЖ оказалось, что наиболее выраженное снижение наблюдалось в группах амлодипина и хлорталидона по сравнению с группами ацебутолола и плацебо. В ходе всего наблюдения выяснилось, что амлодипин снижает ММЛЖ, что может уменьшать риск развития ССО у больных АГ с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ); табл. 4.

Возможность Амлотопы вызывать обратное развитие ГЛЖ связана, по-видимому, с прямым модулирующим влиянием на кальцийзависимые процессы в во-

локах миокарда. Было проведено несколько исследований, целью которых являлась сравнительная оценка влияния амлодипина и ИАПФ на толщину стенки ЛЖ. Так, Рисса и соавт. было проведено рандомизированное слепое исследование, целью которого явилось сравнение действия амлодипина (10 мг/сут) и эналаприла (20 мг/сут) на функцию и ГЛЖ у больных эссенциальной гипертензией. Результаты исследования показали одинаковый гипотензивный эффект ($p < 0,001$) и достоверное снижение ($p < 0,01$) ММЛЖ в двух группах пациентов. Схожие результаты были получены Agabiti-Rosei и соавт., которые, кроме того, отметили, что амлодипин оказывает несколько лучший гипотензивный эффект, особенно в ранние утренние часы. Одинаково достоверное снижение САД и ДАД и уменьшение индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) под действием амлодипина (5–10 мг/сут) и лизиноприла (10–20 мг/сут) показали в своем рандомизированном двойном слепом исследовании Beltman и соавт.

Необходимо отметить, что не все АК столь же эффективны, как Амлодипин, в отношении влияния на ГЛЖ, вызванную длительной АГ. В частности, фелодипин обладает гораздо более низкой активностью в этом отношении, вероятно, потому, что его гипотензивное действие сопровождается повышением уровня норадреналина в плазме крови и увеличением ЧСС [2, 5, 24, 28, 39].

Применение Амлодипина в профилактике инсульта

Существует множество клинических исследований, в которых сравнивались Амлодипин и другие гипотензивные средства с целью профилактики инсульта. АГ является фактором риска не только первого, но и повторного инсульта. Если в первом случае адекватность антигипертензивной терапии определяет в основном риск наступления события, то во втором – и общий прогноз жизни пациента. Известно, что максимальный риск возникновения мозговых катастроф наблюдается при АД 180/100 мм рт. ст. и выше, а снижение АД на 5 мм рт. ст. позволяет уменьшить риск развития инсульта на 32%, на 7,5 мм рт. ст. – на 46%, а на 10 мм рт. ст. – уже на 56%.

В исследовании VALUE у пациентов, принимавших амлодипин, отмечена тенденция к менее частому развитию фатальных или нефатальных инсультов в сравнении с валсартаном. Возможно, более выраженное действие амлодипина в данном исследовании было связано с более значительным снижением АД у получавших его пациентов.

Исследование CAMELOT показало, что снижение наступления сердечно-сосудистых конечных точек наблюдается при значительно более низком уровне САД по сравнению с таковым в клинических рекомендациях. У пациентов с исходным средним уровнем АД 129/78 мм рт. ст. терапия амлодипином снижала АД на 5/3 мм рт. ст. и способствовала снижению частоты развития конечных точек на 31% ($p = 0,003$). В течение 2 лет на каждые 16 пациентов, получавших амлодипин, удалось предотвратить один случай сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо. Частота инсульта или транзиторного нарушения мозгового кровообращения уменьшилась при этом на 50,4%. Улучшению прогноза также способствовали гиполипидемическая терапия статинами и прием ацетилсалициловой кислоты.

Благоприятное влияние Амлодипина на профилактику инсульта в клинических исследованиях может быть объяснено его воздействием на церебральный

кровоток, уменьшением межполушарной асимметрии кровотока, ограничением ишемизированной зоны и увеличением содержания макроэргов.

Исследование H.Shimizu у пациентов, перенесших инсульт, не выявило существенного изменения церебрального кровотока при применении амлодипина в дозе 2,5 или 5 мг/сут в течение 12 нед, однако по данным позитронной эмиссионной компьютерной томографии отмечалось статистически значимое увеличение мозжечкового кровотока [2, 4, 8].

В исследовании I.Alizade по данным реоплетизмографии амлодипин у больных АГ приводил к уменьшению спастических симптомов и увеличению церебрального кровотока [7].

В случае экспериментального инсульта у мышей было показано, что предварительный прием амлодипина вызывает уменьшение размера зоны инсульта и выраженность неврологического дефицита. Исследователи связывают это с двумя факторами: сосудистым (вследствие лучшего мозгового кровотока) и за счет антиоксидантной активности амлодипина, проявившейся в виде снижения содержания супероксида в зоне ишемии головного мозга. Эффективное влияние амлодипина на сердечно-сосудистые конечные точки может быть объяснено его вероятным антиатеросклеротическим действием, которое, возможно, связано с его антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, со снижением депонирования эфиров холестерина в сосудистой стенке [26].

Применение Амлодипина при ишемической болезни сердца

Антиангинальный эффект Амлодипина определяется коронаролитическим воздействием препарата, которое максимально у пациентов со спастическим компонентом коронарных артерий. Дополнительным благоприятным протективным эффектом Амлодипина на состояние миокарда при эпизоде ишемии считается его способность снижать кальциевую перегрузку клеток, являющуюся причиной миокардиального повреждения [2, 5, 12–14, 23, 30–32, 36]. Амлодипин широко применяется для лечения стабильной стенокардии, достоверно снижая частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии. Выгодным отличием амлодипина от более ранних АК считается отсутствие у него влияния на ЧСС, увеличение которой при физической нагрузке является одним из пусковых механизмов ишемии [2, 5, 23].

В исследовании Deedwania и соавт. оценивались безопасность и эффективность амлодипина у больных со стабильной стенокардией. В исследование были включены 43 пациента, длительность его составила 26 нед. Согласно результатам исследования амлодипин в дозе 2,5–10 мг/сут повышает толерантность к физической нагрузке на 15% в течение 6 ч после приема ($p = 0,01$) и на 10% в течение 24 ч после приема, а также вызывает достоверное уменьшение депрессии ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в течение 6 ч после приема.

В длительном (24 мес) исследовании амлодипина у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) показано, что под действием амлодипина число приступов ишемии и количество принятого нитроглицерина достоверно уменьшились (для обоих показателей $p < 0,001$), достоверно увеличилась средняя продолжительность физической нагрузки ($p < 0,001$), депрессия сегмента ST на ЭКГ на максимуме стандартной физической нагрузки уменьшилась по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$) [2, 5, 36].

Таблица 5. Влияние амлодипина на частоту рестенозов в исследовании CAPARES

Показатель	Амлодипин	Плацебо	p
Число пациентов	291	294	
Смерть	1	1	
Инфаркт миокарда	5	11	
Аортокоронарное шунтирование	5	13	0,06
Повторная транслюминальная коронарная ангиография	9	23	0,01
Больные с конечными точками (суммарная конечная точка)	20	40	0,007

Таблица 6. Гуморальные эффекты 14-недельной терапии амлодипином у больных мягкой и умеренной АГ

Концентрация в плазме крови	До лечения	14-я неделя
Норадреналин, пг/мл	640±224	454±118
Адреналин, пг/мл	69,7±9,8	60,3±14,0
Ренин, нг/мл ч	1,47±0,49	2,00±0,55
АНФ, пг/мл	71,1±13,7	68,3±12,2
Альдостерон, пг/мл	66,8±7,8	104,0±26,5

Примечание. АНФ – артериальный натрийуретический фактор.

В исследование Fanelly и соавт. были включены 200 пациентов со стабильной стенокардией (средний возраст 57±7 лет), которые получали амлодипин в дозе от 5 до 10 мг/сут в течение 12 нед. Результаты оценивались по данным велоэргометрического теста и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в начале и по окончании исследования. Было показано повышение толерантности к физической нагрузке: увеличение ее продолжительности, позже развивались изменения на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST, а также уменьшилась степень депрессии сегмента ST.

В исследовании CAPE оценивалось влияние амлодипина на продолжительность и частоту эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ИБС. При контрольном 48-часовом мониторировании ЭКГ наблюдалось уменьшение количества эпизодов ишемии. При оценке возможного проаритмогенного эффекта препарата у больных со стабильной стенокардией при добавлении амлодипина к традиционной терапии БАБ и нитратами не наблюдалось возрастания эпизодов нарушения ритма [14, 23].

В исследовании PREVENT было оценено влияние терапии амлодипином на прогноз у пациентов с ИБС. Наблюдалось уменьшение числа госпитализаций, обусловленных дестабилизацией течения стенокардии и хронической сердечной недостаточности – ХСН (61 в группе амлодипина и 88 в группе плацебо). Также при применении амлодипина наблюдалось уменьшение числа операций реваскуляризации миокарда (53 в сравнении с 85 в группе плацебо) вне зависимости от применения БАБ, нитратов или липидоснижающей терапии. Частота ангинозных приступов уменьшилась с 85 до 60 [2, 31].

В исследовании VALUE сравнивалось влияние валсартана и амлодипина на сердечно-сосудистую летальность. Рандомизированы 14 400 пациентов с АГ и дополнительными факторами риска (гиперхолестеринемия выше 6,5 ммоль/л, креатинин сыворотки выше 1,2 мг/дл, ЭКГ-признаки ГЛЖ, СД типа 2, ИБС или инсульт в анамнезе) [2].

В исследовании ALLHAT, одним из направлений которого является сравнительная оценка влияния амлодипина на частоту развития нефатального инфаркта миокарда и коронарной смерти, проводится сравнение четырех классов АГП: диуретика, АК, α-адреноблокатора и ИАПФ в отношении снижения сер-

дечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных АГ с гиперхолестеринемией [2].

В исследовании CAMELOT 1991 больному с ИБС с ангиографически подтвержденными стенозами в коронарных артериях и ДАД<100 мм рт. ст. назначали амлодипин в дозе 10 мг/сут, эналаприл по 20 мг/сут или плацебо. За 2 года наблюдений в двух группах антигипертензивной терапии было отмечено достоверное снижение АД (амлодипин – на 4,8/2,5 мм рт. ст., эналаприл – на 4,9/2,4 мм рт. ст.). ССО были зарегистрированы в 23,1% случаев в группе плацебо, 16,6% – в группе амлодипина и 20,2% – в группе эналаприла. В группе амлодипина риск ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, необходимость госпитализации из-за стенокардии, смертельный или несмертельный инсульт, заболевания периферических артерий) снизился на 31% (p=0,003), в группе эналаприла – на 15%, но эти различия были статистически недостоверны [2].

Результаты исследования CAPARES [2] продемонстрировали высокую эффективность амлодипина в профилактике рестенозов после коронарной ангиопластики (табл. 5).

Влияние Амлодипина на агрегацию тромбоцитов

Амлодипин обладает способностью замедлять агрегацию тромбоцитов, что немаловажно для профилактики обострений ИБС. Вместе с тем большое значение имеет тот факт, что агрегационная способность тромбоцитов максимальна в утренние часы, когда количество внезапных смертей и инфарктов миокарда достигает пикового уровня. С учетом этого применение амлодипина при сочетании АГ и ИБС наиболее оправдано, так как препарат способствует замедлению агрегации тромбоцитов в течение 24 ч [2, 5, 21].

В метаанализе R.Kloner [21] оценивалась безопасность применения АК. Были включены сравнительные и несравнительные исследования амлодипина и нифедипина GITS. Показано, что у пациентов, получавших амлодипин, общая сердечно-сосудистая летальность, частота развития острого инфаркта миокарда и прогрессирования ИБС были значительно ниже аналогичных показателей для других АК.

Таблица 7. Частота побочных эффектов (%) амлодипина в плацебо-контролируемых исследованиях

Побочный эффект	Амлодипин (n=1438)	Плацебо (n=998)
Отеки	3,1	0,3
Головная боль	1,8	0,7
Приливы	1,5	0
Тошнота	0,8	0,3
Сердцебиение	0,6	0,1
Головокружение	0,5	0,5

Влияние Амлодипина на вегетативную нервную систему

Активация симпатического компонента вегетативной нервной системы является нежелательным побочным эффектом АК дигидропиридинового ряда, обусловленным механизмом их действия (рефлекторная активация). Однако даже продолжительный прием Амлодипина в концентрациях, необходимых для устойчивой нормализации САД и ДАД, практически не вызывает изменения концентрации норадреналина, адреналина, ренина или предсердного натрийуретического фактора в плазме крови (табл. 6). Таким образом, Амлодипин не вызывает активации симпатической нервной системы и развития рефлекторной тахикардии [25, 34].

Влияние Амлодипина на прогрессирование атеросклероза сосудов

В исследовании PREVENT оценивалось изменение степени атеросклеротического поражения коронарных артерий и толщины интима-медиа-слоя сонных артерий на фоне назначения амлодипина. Исследование проводилось на 825 пациентах с наличием подтвержденной с помощью коронарографии ИБС [31]. Пациенты получали амлодипин в дозе 5 мг, которая при хорошей переносимости увеличивалась до 10 мг. В результате исследования не было получено достоверного различия в двух 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 ультразвукографии. При этом в группе амлодипина наблюдалась регрессия интима-медиа-слоя на 0,046 мм, а в группе контроля – утолщение на 0,011 мм. В настоящее время доказана корреляция степени утолщения интима-медиа-слоя сонных артерий с частотой развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. В исследовании PREVENT показана также 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 ИАПФ в группе амлодипина наблюдалось в 2 раза реже, чем в группе плацебо.

В исследовании CAMELOT [2] дополнительно на 274 пациентах изучалось влияние терапии с использованием амлодипина и эналаприла на прогрессирование атеросклероза с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования. Оказалось, что в группе амлодипина прогрессирования атеросклероза не отмечалось, в группе эналаприла наблюдалась тенденция к его прогрессированию ($p=0,08$), а в группе плацебо – достоверное прогрессирование атеросклероза ($p<0,0001$). Причем при анализе участников из группы амлодипина с исходно повышенным АД замедление прогрессирования атеросклероза было достоверным ($p=0,02$).

Применение Амлодипина при ХСН

При сердечной недостаточности (СН) сердце неспособно перекачивать кровь в объеме, достаточном для обеспечения метаболических потребностей организма. К СН могут приводить недостаточность миокарда вследствие перегрузки давлением или объемом, первичное заболевание миокарда и острый инфаркт миокарда или застойная СН.

Исследование PRAISE было предпринято с целью оценки эффективности и безопасности амлодипина у больных с тяжелой СН. Продолжительность исследования составила от 6 до 33 мес (в среднем 13,6 мес). В него были включены 1153 больных с тяжелой СН и фракцией выброса менее 30%. У 732 из них СН сочеталась с ИБС, у 421 – с неишемической (некоронарогенной) кардиомиопатией. Все больные были рандомизированы в группы получавших плацебо или амлодипин в начальной дозе 5 мг/сут в течение 2 нед, затем дозу увеличивали (при хорошей переносимости) до 10 мг. При появлении побочных эффектов доза снова могла быть снижена. Сопутствующая терапия соответствовала необходимости в каждом конкретном случае. Основные фатальные и нефатальные события наблюдались у 42% пациентов из группы получавших плацебо и у 39% получавших амлодипин. Смертность составила 38% в группе плацебо и 33% – в группе амлодипина. Однако эти показатели в группах достоверно не различались. Риск смерти и общий риск возникновения фатального или нефатального события был ниже в группе амлодипина только среди больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией. Число больных, прекративших участие в исследовании, и частота побочных эффектов были сравнимы в двух группах, но отеки и ортостатическая гипотония чаще выявлялись в группе амлодипина.

Согласно результатам этого исследования амлодипин не увеличивает сердечно-сосудистую смертность у больных с тяжелой СН и может увеличить выживаемость больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией [2, 29].

В исследовании PRAISE II оценивалась роль амлодипина в терапии ХСН неишемического генеза (дилатационная кардиомиопатия). Показано уменьшение клинических симптомов и уровня норадреналина плазмы при применении амлодипина у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Ряд авторов связывают такой эффект амлодипина с ингибированием гиперпродукции оксида азота и снижением миокардиального повреждения [2].

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении Амлодипина и диуретиков, БАБ, ИАПФ, α -адреноблокаторов какой-либо корректировки дозы препарата не требуется.

В исследовании J.Schwartz [35] проводилась оценка влияния амлодипина на фармакологический профиль дигоксина у здоровых волонтеров. Не показано изме-

нение равновесной концентрации дигоксина, а также АД или ЧСС при совместном применении препаратов.

В табл. 7 приведена частота побочных явлений, возникающих на фоне регулярного приема амлодипина.

Заключение

Амлотоп – АК III поколения – обладает уникальными фармакологическими свойствами. Наряду с высокой антигипертензивной и антиангинальной эффективностью он отличается превосходной переносимостью. По данным рандомизированных исследований, Амлотоп значительно снижает риск развития ССО у больных, страдающих АГ и ИБС. Более того, Амлотоп – единственный АК, обладающий синергизмом с антиатерогенным действием статинов.

Имеющиеся научные данные указывают на то, что Амлотоп сохраняет позиции основного препарата для постоянного лечения пациентов с АГ, ИБС и ХСН. Амлотоп является препаратом длительного действия, не влияющим на ЧСС, что нивелирует резкие гемодинамические сдвиги. В многочисленных исследованиях наблюдалась хорошая переносимость Амлопта, причем процент побочных реакций при его использовании существенно не превышал аналогичный показатель в контрольной группе.

Литература

- Желтов В.В. и др. Современные пролонгированные антагонисты кальция в клинической практике. РМЖ. 2008; 16 (7) [317]: 487–91.
- Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю. и др. Амлодипин: лидер врачебных рекомендаций в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. 2011; 19 (4) [398]: 217–22.
- Недогода С.В. Роль амлодипина в лечении ишемической болезни сердца. Cons. Med. 2008; 10 (5): 100–4.
- Остроумова О.Д., Поликарпов В.А., Жижина С.А., Фролова Л.И. Возможности антагонистов кальция в первичной профилактике инсультов. РМЖ. 2006; 14 (10): 754–7.
- Яльмов А.А., Шехян Г.Г., Щикота А.М. и др. Антагонисты кальция в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Участковый терапевт. 2012; 5: 7.
- Ajayi AA et al. The efficacy and tolerability of amlodipine and hydrochlorothiazide in Nigerians with essential hypertension. J Natl Med Assoc 1995; 87 (7): 485–8.
- Alizade IG, Karayeva NT. The effects of amlodipine on cerebral circulatory values in patients with essential hypertension. Anadolu Kardiyol Derg 2001; 1 (1): 14–6.
- Balligand J-L, Godfraind T. Amlodipine and Stroke Prevention. Hypertension 2007; 50: 71.
- Broadhurst P et al. Intra-arterial monitoring of the antihypertensive effects of once-daily amlodipine. J Hum Hypertens 1992; 6 (Suppl. 1): 9–12.
- Brown MJ et al. Alpha-blockade and calcium antagonism: an effective and well-tolerated combination for the treatment of resistant hypertension. J Hypertens 1995; 13 (6): 701–7.
- Burris JF et al. Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12 (Suppl. 7): 98–102.
- Chabine RA et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. L Am Coll Cardiol 1993; 21 (6): 1365–70.
- Detry JM. Amlodipine and the total ischemic burden: Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) trial – Methodology, safety and toleration. Cardiology 1994; 85 (Suppl. 2): 24–30.
- Deanfield JE et al. Amlodipine 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 (6): 1460–7.
- Frishman WH et al. Amlodipine versus atenolol in essential hypertension. Am J Cardiol 1994; 73 (3): 50–4.
- Habeler G et al. Effectiveness and tolerance of amlodipine in treatment of patients with mild to moderate hypertension. Results of long-term study with a new calcium antagonist. Wien Klin Wochenschr 1992; 104 (1): 16–20.
- Hayduk K et al. Is initial dose titration of amlodipine worthwhile in patients with mild to moderate hypertension? Current Med Res Opinion 1999; 15 (1): 39–45.
- Horwitz LD et al. Comparison of amlodipine and long-acting diltiazem in the treatment of mild or moderate hypertension. Am J Hypertens 1997; 10 (11): 1263–9.
- Isbimtsi T et al. Amlodipine, a long-acting calcium channel blocker, attenuates morning blood pressure rise in hypertensive patients. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999; 26 (7): 500–4.
- Kbokhani RC et al. Amlodipine in mild and moderate hypertension: initial Indian experiment. J Assoc Physicians India 1993; 41 (10): 662–3.
- Kloner RA et al. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients. Am J Cardiol 1998; 81 (2): 163–9.
- Lau CP et al. Relative efficacy and tolerability of lacidipine and amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension: a randomized double-blind study. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28 (2): 328.
- Lichtlen PR, Fisher LD. Analysis of arrhythmias in the Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE) study. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 33 (1): 135–9.
- Leenen FH et al. Persistence of antihypertensive effect after missed doses of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life. British J Clin Pharmacol 1996; 41 (2): 83–8.
- Minami J et al. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. Clin Exp Pharmacol Physiol 1998; 25 (7–8): 572–6.
- Mogi M, Iwai M, Chen R et al. Amlodipine treatment reduces stroke size in apolipoprotein E-deficient mice. Am J Hypertens 2006; 19 (11): 1144–9.
- Naylor WG, Gu XH. Vascular and myocardial effects of amlodipine: an overview. Postgrad Med J 1991; 67 (Suppl. 5): S41–43.
- Nold G et al. Morning versus evening amlodipine treatment: Effect of circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. Blood Press Monit 1998; 3 (1): 17–25.
- Packer M, O'Connor CM, Gbali JK et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. New Engl J Med 1996; 335 (15): 1107–14.
- Petkar S et al. Amlodipine monotherapy in stable angina pectoris. Indian Heart J 1994; 46 (2): 85–8.
- Pitt B et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators. Circulation 2000; 102 (13): 1503–10.
- Rinaldi CA et al. Randomized, double-blind crossover study to investigate the effects of amlodipine and isosorbide mononitrate on the time course and severity of exercise-induced myocardial stunning. Circulation 1998; 98 (8): 749–56.
- Setbi KK et al. Amlodipine monotherapy in mild to moderate hypertension. Indian Heart J 1994; 46 (1): 17–20.
- Sicbe JP et al. Effects of amlodipine on baroreflex and sympathetic nervous system activity in mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 2001; 14 (5 Pt 1): 424–8.
- Schwartz JB. Effects of amlodipine on steady-state digoxin concentrations and renal digoxin clearance. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12 (1): 1–5.
- Steffensen R et al. Effects of amlodipine and isosorbide dinitrate on exercise-induced and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. Cardiovasc Drug Ther 1997; 11 (5): 629–35.
- Susaguri M et al. Amlodipine lowers blood pressure without increasing sympathetic activity or activating the renin-angiotensin system in patients with essential hypertension. Eur J Clin Pharmacol 1997; 53 (3–4): 197–201.
- Videbaek LM et al. Crossover comparison of the pharmacokinetics of amlodipine and felodipine ER in hypertensive patients. Int J Clin Pharmacol Ther 1997; 35 (11): 514–8.
- Waeber B, Ruilope LM. Amlodipine and valsartan as components of a rational and effective fixed-dose combination. Vasc Health Risk Manag 2009; 5 (1): 165–74.
- Zhai LH, Wang SY, Liang X et al. The relationship between the effect of amlodipine on carotid intimal-medial thickness and angiotensin converting enzyme genotypes in elderly hypertensive patients. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 2008; 36 (6): 510–3.