

Значение амлодипина (Норваска) в кардиологии

Д.М.Аронов

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России

Резюме. Обзор посвящен амлодипину – представителю третьей генерации дигидропиридинов. Амлодипин, считающийся гипотензивным препаратом, обладает широким спектром клинических эффектов, выходящих за рамки гипотензивного воздействия. Показано, что препарат имеет разные плейотропные эффекты, позволяющие использовать его в качестве антиатеросклеротического и органопrotективного средства. Представлены данные о благоприятном эффекте амлодипина при патологии, не входящей в группу сердечно-сосудистых заболеваний, – синдроме Рейно, мигрени, наклонности к рвоте.

Ключевые слова: дигидропиридины, амлодипин, плейотропные эффекты, мигрень, синдром Рейно, рвота.

The role of amlodipine (Norvasc) in cardiology

D.M.Aronov

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia

Summary. The review concerns amlodipine – the representative of the third generation of dihydropyridines. Amlodipine, being considered a hypotensive drug, has a broad spectrum of clinical effects beyond the hypotensive effects. It is shown that the drug has different pleiotropic effects, allowing using it as an anti-atherosclerotic and organoprotective funds. The data on the beneficial effect of amlodipine in pathology, is not included in the group of cardiovascular diseases – Raynaud's syndrome, migraine headaches, tendency to vomit.

Key words: dihydropyridines, amlodipine, pleiotropic effects, migraine, Raynaud's syndrome, vomiting.

Сведения об авторе

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, рук. лаб. кардиологической реабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ

Антагонисты кальциевых каналов, или проще – антагонисты кальция (АК), являются одной из достаточно популярных в современной кардиологии медикаментозных групп. История внедрения АК в практическую медицину насчитывает более 30 лет. Можно сказать, что она была одно время достаточно напряженной. Установлено, что нифедипин I генерации (классический представитель группы дигидропиридинов) отрицательно влияет на отдаленные конечные точки. Проблема была решена успешно, когда появились дигидропиридины II поколения – фенилалкиламины (верапамил), бензотиазепины (дилтиазем), а также стали выпускаться в виде препаратов медленного высвобождения первые дигидропиридины. Особенно удачным оказалось создание амлодипина (торговое название Норваск® компании «Пфайзер») – дигидропиридина III поколения. Эти новшества в корне изменили фармакокинетику препаратов I генерации, избавили их от отрицательных эффектов и, более того, позволили значительно повысить эффективность указанных препаратов в предотвращении сердечно-сосудистых (СС) осложнений и улучшении выживаемости.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии – АГ (2010 г.) в зависимости от клинической ситуации рекомендуется применять гипотензивные средства класса АК при гипертрофии левого желудочка сердца, бессимптомном атеросклерозе, ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваниях периферических артерий, изолированной систолической гипертензии (у пожилых), при постоянной форме мерцательной аритмии (недигидропиридиновые), метаболическом синдроме [1].

Как видно, перечень патологических состояний весьма разнообразен. Причем особую ценность представляют дигидропиридиновые препараты замедленного высвобождения, среди которых фаворитом является амлодипин.

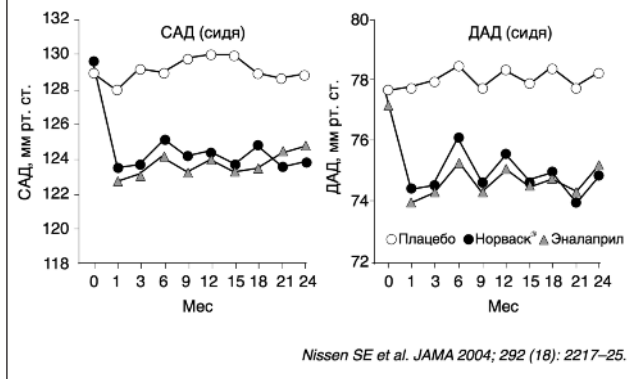
В настоящее время эффективность гипотензивных препаратов оценивается не только по уровню снижения артериального давления (АД), но и по влиянию на течение болезни и его исходы, включая выживаемость. Иначе говоря, гипотензивные препараты воспринимаются как средство не только для симптоматического воздействия у больных АГ, но и как средство вторичной профилактики, способное влиять на исходы болезни. С этой точки зрения особую важность имеют исследования, направленные на учет конечных клинических точек, куда входят смерть от всех причин и от ИБС, инфаркты миокарда (ИМ) и головного мозга, потребность в коронарном шунтировании или чрескожном вмешательстве и число экстренных госпитализаций [2].

Появление первого амлодипина Норваск®, препарата III поколения, стало особенно важным событием, поскольку он по своей гипотензивной, противо-ишемической, антиатеросклеротической, органопrotективной активности превосходит препараты I и II поколений АК. В ряде работ оригинальный амлодипин Норваск® показал преимущества по своим конечным эффектам и среди популярных препаратов других фармакологических групп.

Механизмы действия АК

Ионы кальция (Ca^{2+}) играют важную роль в регуляции работы СС системы. Они проникают в кардиомиоциты и выходят из них через особые каналы или насосы, которые имеют в своей мембране так назы-

Рис. 1. Исследование CAMELOT [6]. Влияние Норваска, энalapрила и плацебо на АД.



Nissen SE et al. JAMA 2004; 292 (18): 2217–25.

ваемые ворота. Если ворота открыты, ионы кальция могут пройти через каналы (они активны) для того, чтобы пресечь мембранный барьер. Перемещение ионов через ворота каналов – элементарное условие для активации и деактивации каналы. Кальциевый ток в каналах кардиомиоцитов протекает значительно медленнее, чем натриевый. Поэтому кальциевые каналы получили название «каналы медленно входящего тока». Активируются они катехоламинами.

Существует три типа кальциевых каналов: L, T, N. L-тип каналов локализован в кардиомиоцитах, скелетных мышцах и гладкомышечных клетках сосудов. L-каналы имеют прямое отношение к лечению АГ [3]. Исследования показывают, что каналы T- и N-типов играют важную роль в защите почек благодаря их благоприятному влиянию на капиллярное давление гломерул, фибротические процессы в почках, симпатoadреналовую систему [4].

Механизм действия АК состоит в следующем:

- 1) уменьшение постнагрузки на сердце вследствие их периферического вазодилатирующего эффекта и снижения сопротивления системных сосудов;
- 2) прямое отрицательное инотропное действие на миокард (верапамил и дилтиазем);
- 3) улучшение перфузии миокарда при ишемии вследствие купирования и предупреждения спазма коронарных артерий и снижения их сопротивления;
- 4) стимуляция синтеза окиси азота (NO).

Установлено, что вазодилатирующий эффект, вызванный АК, осуществляется не только посредством прямого действия на гладкую мускулатуру сосудистой стенки, но и опосредованно, через потенцирование высвобождения NO из эндотелия сосудов. Этот феномен был обнаружен у большинства дигидропиридинов и исадропина, в меньшей степени – у нифедипина и негидропиридиновых препаратов.

АК III поколения амлодипин (Норваск®) наряду с высокой антигипертензивной и антиангинальной эффективностью обладает синергизмом с антиатерогенным действием статинов. По данным рандомизированных исследований, применение амлодипина значительно снижает риск развития СС осложнений у больных АГ и ИБС, а также отличается хорошей переносимостью [5].

Гипотензивная эффективность амлодипина

В условиях практического здравоохранения амлодипин используется наиболее часто при гипертонической болезни, хотя он достаточно успешен и при других заболеваниях, как это будет ясно по ходу изложения материала.

Гипотензивная активность амлодипина ярко проявляется в результатах известного исследования CAMELOT (рис. 1). Основные результаты этого очень важного исследования будут рассмотрены нами чуть позже. Следует обратить внимание на стабильность снижения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в течение двухлетнего периода наблюдения за больными, получавшими плацебо (верхняя кривая), энalapрил и амлодипин (нижние кривые). Видно, что на амлодипине САД и ДАД ниже, чем на плацебо, на 4,8 и 2,5 мм рт. ст. На энalapриле эти цифры равны 4,9 и 2,4 мм рт. ст. соответственно для САД и ДАД [6].

Оптимальная эффективность доказана в первые же годы клинического применения. Вскоре возник естественный вопрос: сопровождается ли хороший гипотензивный эффект амлодипина снижением числа СС осложнений и смертей при его многолетнем применении у больных с разной выраженностью тяжести АГ? Иначе говоря, речь шла о наличии или отсутствии у препарата эффектов вторичной профилактики. В связи с этим была проведена серия крупных трайлов с многолетним наблюдением за больными, принимавшими амлодипин, в сравнении с плацебо, а также с другими гипотензивными препаратами. Кроме того, производились метаанализы исследований, выполненных в соответствии с требованиями доказательной медицины для уточнения этого же вопроса. Они давали возможность значительно увеличить число включенных в анализ больных для получения возможности подтверждения достоверности различий в снижении смертности и предупреждении крупных СС осложнений в противопоставляемых группах больных.

P.Trenkwalder и соавт. (2005 г.) исследовали гипотензивную эффективность амлодипина бесилата и кандесартана силексетила у лиц с АГ. После двухнедельного отмывания больные получали в рандомизированном двойном слепом исследовании 5 мг амлодипина или 8 мг кандесартана. При недостижении снижения ДАД < 90 мм рт. ст. через 6 нед доза препаратов удваивалась.

В исследование были включены 294 больных. Контрольное исследование АД производилось в поликлинике в сидячем положении через 12 нед. Оказалось, что амлодипин снизил САД на 24,4 мм рт. ст., ДАД – на 14,9 мм рт. ст., а кандесартан повлиял на эти же показатели соответственно на 22,3 и 14,8 мм рт. ст. Различия оказались статистически незначимыми. Однако самоизмерение больными АД показало, что снижение АД под влиянием амлодипина было больше, чем при кандесартане (соответственно на 7,2 и 4,8 мм рт. ст.; $p < 0,05$). Не было различий между лекарствами по числу побочных действий препаратов [7].

Сложным вопросом остается применение гипотензивных препаратов при беременности. Авторы [8] у больных АГ с беременностью до 20 нед провели пилотное исследование с применением ряда препаратов: амлодипина, фуросемида, ацетилсалициловой кислоты при лечении АГ с уровнем САД 140–159 мм рт. ст., ДАД – 90–109 мм рт. ст. Женщины принимали фуросемид 20 мг или амлодипин 5 мг и по 75 мг ацетилсалициловой кислоты, наблюдались до конца родов. Не было обнаружено отклонений от нормы по числу осложнений у самой беременной и у плода (средняя масса тела новорожденных, число преждевременных родов). Авторы заключают, что беременные женщины с АГ с успехом могут пользоваться амлодипином и фуросемидом и что необходимо провести более обстоятель-

Таблица 1. Исследование ASCOT-BLPA [12]: (амлодипин + периндоприл vs ателнолол + бендрофлуметиазид)

Клинические события	Амлодипин + периндоприл	Ателнолол + мочегонное	Δ% ОР	p
Первичные конечные точки (смерть, нефатальный ИМ)	429	474	10	<0,05
Фатальный и нефатальный инсульт	327	422	27	<0,0003
Все СС события + реваскуляризация	1362	1602	16	<0,0001
Смерть от всех причин	738	820	11	<0,025
Новый случай СД типа 2	567	799	30	<0,0001

ное исследование с этими препаратами при лечении АГ у беременных женщин.

Антиишемические свойства амлодипина

Антиишемические свойства дипиридиновых АК известны еще со времен появления нифедипина – первого представителя этой лекарственной группы. В клинических исследованиях амлодипина этот эффект подтверждается полностью. При одноразовом применении 10 мг препарата в течение 4 нед удалось установить, что в группе больных вазоспастической стенокардией лечение амлодипином у большинства больных существенно снизило частоту эпизодов стенокардии и приема таблеток нитроглицерина ($p < 0,009$). При этом отказа от лечения и побочных явлений не отмечалось [9].

В крупном исследовании CAPPE [10], кроме учета частоты приступов стенокардии и приема нитроглицерина для их купирования, анализировали данные суточного мониторирования ($n=250$). Эпизоды ишемического снижения ST в сравнении с группой плацебо сократились на 60% в группе амлодипина против 44% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Как видно, разница высокодостоверна. Частота приступов стенокардии сократилась на 70%, употребление нитроглицерина – на 67% ($p < 0,0001$ и $p < 0,0006$ соответственно). Переносимость препарата и отрицательные побочные явления в группах лечения амлодипином и группе плацебо были одинаковыми.

Сравнение эффективности амлодипина с другими гипотензивными препаратами

Авторы [11] произвели системный обзор 25 рандомизированных контролируемых исследований (до мая 2009 г.), которые могли бы ответить на вопрос, какова относительная ценность разных классов антигипертензивных средств в снижении кардиоваскулярных заболеваний и их исходах у лиц с факторами риска. Работы отбирались из систем MEDLINE, EMBASE, AMED, CENTRAL. Изучали общую смертность, частоту ИМ и инсультов. Кроме того, обращали внимание на стенокардию, сердечную недостаточность и сахарный диабет (СД). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента оказались по эффективности выше блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) по снижению риска сердечной недостаточности (снижение относительного риска – ОР – на 18%; доверительный интервал – ДИ – 0,69–0,94). Диуретики снижали ОР ИМ по сравнению с β-адреноблокаторами (β-АБ) на 18% при ДИ 0,68–0,98, риск сердечной недостаточности по сравнению с АК – на 27%, с β-АБ и α-АБ – на 49%. И это при том, что ОР СД под влиянием диуретиков возрастал на 27% по сравнению с применением АК [11].

При метаанализе 12 крупных плацебо-контролируемых трайлов, где применялись в качестве гипотензивных средств амлодипин и другие гипотензивные средства у 94 338 больных в течение срока до 5 лет, установлено, что амлодипин превосходит по

эффективности другие гипотензивные средства, включая БРА, по снижению частоты инсульта (-19%; $p < 0,0001$) и ИМ (-7%; $p < 0,03$). При сравнении с плацебо амлодипин снижал ОР инсульта и ИМ на 37% ($p < 0,06$) и 29% ($p < 0,04$) соответственно [17].

Комбинированное применение амлодипина

В практической деятельности врача чаще всего приходится прибегать к комбинированному лечению АГ у больных с выраженной гипертензией, сопутствующими симптомами и синдромами. Поэтому выполнено много серьезных исследований с применением амлодипина в сочетании с другими средствами.

Группа авторов [13] выполнила многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, в которое были включены 19 257 больных АГ в возрасте 40–79 лет. Больные должны были иметь не менее 3 факторов риска.

Целью исследования являлось изучение вопроса о возможности первичной профилактики ИБС у больных АГ.

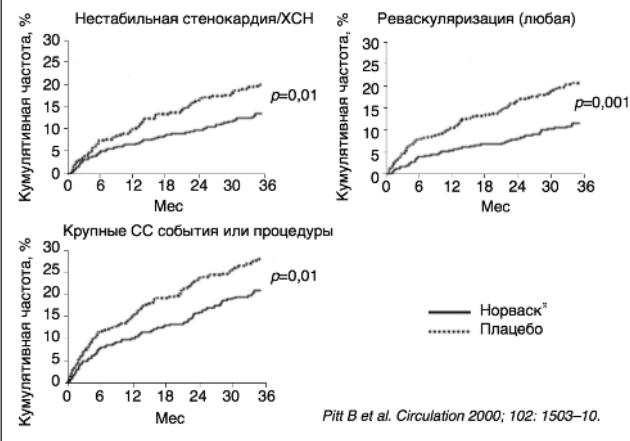
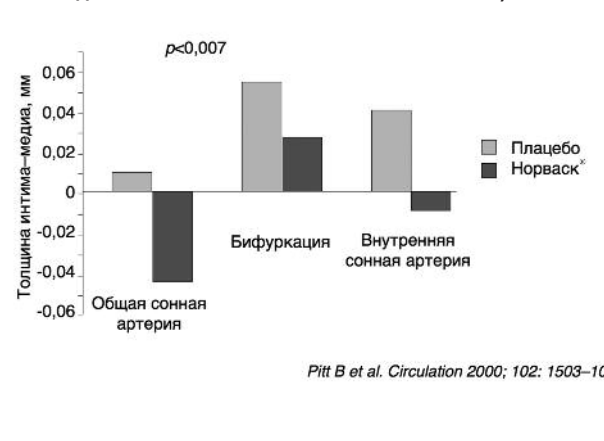
Выделяли 2 режима лечения: 1) амлодипин в дозе 5–10 мг, к которому при необходимости добавляли периндоприл 5–10 мг (режим амлодипина); 2) ателнолол 50–100 мг, к которому добавляли при необходимости мочегонное средство бендрофлуметиазид 1,25–2,5 мг (режим ателнолола). Первичными конечными точками служили нефатальный ИМ и фатальная ИБС. Длительность наблюдения – 6 лет. Исследование было решено прекратить преждевременно в связи с явными преимуществами, полученными при применении режима амлодипина. Через 5,5 года было аккумуляровано 106 153 пациенто-лет наблюдения. При этом на режиме амлодипина произошло 429, а в когорте больных, получавших другое лечение, – 474 первичных конечных точки со снижением ОР на 10%. Фатальный и нефатальный инсульт имел место у 327 vs 422; (снижение ОР на 33%; $p < 0,0003$). Общее число кардиоваскулярных событий и высокотехнологичных вмешательств было также низко в группе амлодипина: 1362 vs 1602 (снижение ОР на 16%; $p < 0,0001$), смертность от всех причин – 738 vs 820 (снижение ОР на 19%; $p < 0,025$). Развитие СД произошло у 567 vs 799 больных (снижение ОР на 30%; $p < 0,0001$); табл. 1.

Как видим, амлодипин оказался эффективным не только в предотвращении ИБС, но и СД типа 2 и инсульта.

В одном из исследований изучали эффективность и безопасность таблетки, содержащей телмисартан 80 мг и амлодипин 5 мг, в сравнении с амлодипином 5 мг, который оказался недостаточно эффективным у когорты азиатских больных, страдающих АГ. В исследование были включены 324 больных старше 18 лет [14]. Исследование было двойным слепым. Через 8 мес ДАД на лечении комбинацией телмисартан + амлодипин снизилось на $12,4 \pm 1,0$ мм рт. ст., в то время как на монотерапии амлодипином 5 мг снижение

Таблица 2. Частота основных конечных точек при применении в лечении больных АГ амлодипина в сравнении с другими препаратами

Основные конечные точки	Изменение величины ОР, %	p
ИМ	-9	0,03
Инсульт	-16	0,00001
Сердечная недостаточность	+14	0,08
Сумма серьезных кардиоваскулярных событий	-10	0,02
Общая летальность	-5	0,01

Рис. 2. Исследование PREVENT [16]. Кривые смертности и развития других серьезных СС событий под влиянием Норваска.**Рис. 3. Исследование PREVENT [16]. Результаты наблюдения за сонными артериями с помощью УЗИ (3 года наблюдения за больными со стенозом более 30%).**

АД равнялось $10,2 \pm 0,9$ мм рт. ст. Нежелательные побочные явления наблюдались в 1,9% случаев на монотерапии. Переносимость двух видов терапии авторы считают удовлетворительной.

В последний на сегодняшний день метаанализ включались рандомизированные многоцентровые исследования [15] из первоначально собранных 370 статей. Критериям включения в него отвечали и были подвергнуты анализу 8 исследований. Число включенных в анализ больных было впечатляющим: 87 257 больных АГ. Целью исследования было изучение возможности снижения частоты основных конечных точек при длительном наблюдении за больными АГ, лечившимися амлодипином, в сравнении с другими основными гипотензивными препаратами. Оказалось, что режим лечения амлодипином был эффективным по большинству конечных точек (табл. 2).

Таким образом, это грандиозное исследование однозначно выявило преимущество применения амлодипина при лечении АГ в сравнении с лечебными режимами, не использующими этот препарат.

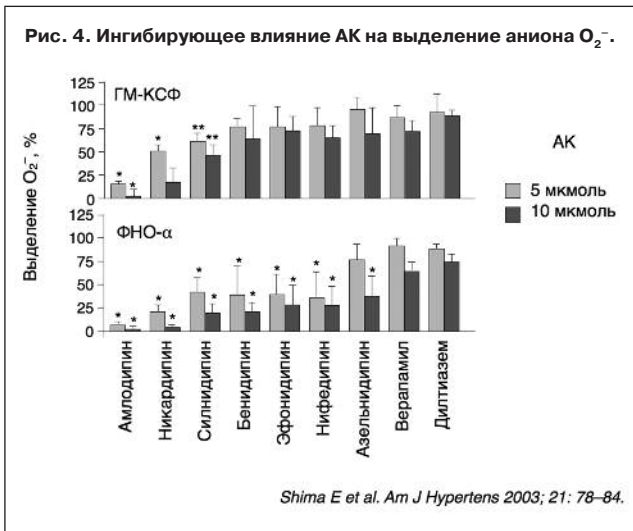
Исследование PREVENT [16] позволило получить ценные данные по влиянию амлодипина на атерогенез коронарных и мозговых артерий. В это исследование были включены 825 больных с коронарографически доказанным стенозом коронарных артерий. Оно было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым. Наблюдение за больными велось в течение 3,2 года. Для выявления воздействия препарата на атеросклероз производились селективная коронарная ангиография и ультразвуковое исследование (УЗИ) высокого разрешения сонных артерий. В конце срока наблюдения сумма толщины интима-медиа общей сонной артерии с начальным стенозом 30% и более в группе получающих амлодипин уменьшилась на 0,04 мм, а в группе плацебо имела тенденцию к прогрессированию (рис. 2). В результате этих разнонаправленных изменений

разница оказалась ощутимой, хотя и недостоверной. Динамика стенозов коронарных артерий оказалась одинаковой в указанных группах. Тем не менее были получены достоверные различия в результатах клинического наблюдения. Сумма серьезных СС событий в группе амлодипина была достоверно меньше, чем в группе плацебо. Точно так же в группе амлодипина реже наблюдались случаи нестабильной стенокардии и любые реваскуляризации (см. рис. 1).

Авторы [17] испытали антигипертензивную активность тройной лекарственной комбинации периндоприла в единой таблетке с индапамидом и амлодипином. Контингент больных представлял собой 4731 человека, страдающего АГ, которая не поддавалась лечению. У больных был высокий и очень высокий риск неблагоприятного прогноза. До лечения офисное САД равнялось $160,5 \pm 13,3$ мм рт. ст., ДАД – $93,8 \pm 8,7$ мм рт. ст., через 4 мес тройной терапии (периндоприл 10 мг + индапамид 25 мг в сочетании с амлодипином 5/10 мг) САД снизилось на $28,3 \pm 13,6$ и установилось на уровне $132,2 \pm 8,6$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД снизилось в среднем на $13,8 \pm 9,4$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$).

Целевые уровни АД были достигнуты у 72% больных. Офисное САД у больных АГ 1-й степени снизилось на $18,7 \pm 8,3$, ДАД – на $9,7 \pm 7,2$ мм рт. ст. У больных АГ 2-й степени снижение САД произошло на $30,4 \pm 10,1$, ДАД – на $14,7 \pm 8,6$ мм рт. ст. У больных АГ 3-й степени АГ наблюдалось самое большое снижение офисного АД. Так, САД снизилось на $45,4$, ДАД – на $20,7 \pm 12,1$ мм рт. ст. Среди 144 больных, которым производилось суточное мониторирование АД (СМАД), среднее АД снизилось со $147,4 \pm 3,8$ до $82,1 \pm 11,9$ мм рт. ст.

Таким образом, показано, что энергичное комбинированное лечение больных АГ с высоким и очень высоким риском может дать хороший терапевтический эффект. Переносимость лечения была хорошей. Отеки голени отмечались в 0,2% случаев.



Плейотропные эффекты амлодипина

Авторы [18] провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование для сравнения двух комбинаций с фиксированными дозами амлодипина/беназеприла и валсартана/гидрохлорида у больных среднего возраста с АГ. Сравнивали влияние двух режимов лечения на клубочковую фильтрацию и ряд показателей обмена углеводов и жиров.

Установлено, что в группе амлодипина выявлена достоверная разница по сравнению с группой валсартана в улучшении клубочковой фильтрации ($p < 0,04$), снижении гликозилированного гемоглобина ($p < 0,001$), уровня триглицеридов ($p < 0,02$), в увеличении уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (0,022) и снижении уровня мочевой кислоты.

Поскольку стало ясно, что амлодипин в клинических исследованиях показывает явную антиатеросклеротическую активность, следует изучить механизмы антиатеросклеротического действия препарата.

Как видно, амлодипин способен активизировать ряд параметров, важных для предупреждения поражения органов-мишеней. Под его протекцию попадают артерии сердца, почки, регуляция обмена углеводов и липидов.

Важное плейотропное свойство амлодипина выявлено в исследовании [19]. Известно, что образование в организме в высоких концентрациях активных форм кислорода, в частности аниона O_2^- , ведет к оксидативному стрессу, под влиянием которого атерогенез течет быстрее и приобретает злокачественный характер, способствуя развитию нестабильной атероматозной бляшки. Авторы изучали влияние разных АК на выделение супероксидного аниона O_2^- путем стимуляции провоспалительными цитокинами (фактором некроза опухоли α – ФНО- α – и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором – ГМ-КСФ).

Как видно из рис. 4, при применении амлодипина продуцирование анионов кислорода O_2^- было наименьшим среди разных АК.

Авторы [20] исследовали влияние амлодипина и лозартана, инкубируя мононуклеарные клетки с этими препаратами в концентрациях 10 (-6), 10 (-5) и 10 (-4) моль/л в течение 6 ч. Изучали в динамике состояние β -трансформирующего фактора роста (ТФР- β) и ФНО- α . Исследовали пролиферацию мононуклеарных клеток при одинаковых концентрациях изучаемых препаратов.

Было обнаружено, что амлодипин в возрастающих концентрациях стимулирует синтез ТФР- β и подавляет синтез ФНО- α , а лозартан стимулировал синтез этих двух факторов. Таким образом, уточнен по крайней мере один из многочисленных механизмов подавления атерогенеза с помощью амлодипина, а также отсутствие подобного эффекта у лозартана.

Влияние амлодипина на атеросклероз коронарных артерий. Роль плейотропных эффектов

Большинство из выявленных у амлодипина плейотропных свойств имеет большое значение в подавлении атерогенеза, улучшении коронарного кровообращения, стабилизации АД. Они дают основание надеяться, что амлодипин будет способен показать свои антиатерогенные свойства в экспериментальных и, более того, клинических условиях.

В эксперименте на открытом сердце собаки с наложением лигатуры на левую переднюю нисходящую коронарную артерию, с уменьшением кровотока на 50% введение амлодипина в минимальной дозе увеличило концентрацию аденозина в крови (с 119 ± 14 до 281 ± 46 нмоль) и сумму нитратов/нитритов (с $7,8 \pm 1,3$ до $16,1 \pm 1,1$ μ М), что сопровождалось усилением коронарного кровотока с 50 ± 3 до 69 ± 6 мл/100 ч/мин. Таким образом, выяснено, что амлодипин улучшает коронарный кровоток через механизмы усиления синтеза аденозина и улучшения эндотелиальной функции за счет стимуляции синтеза NO [21].

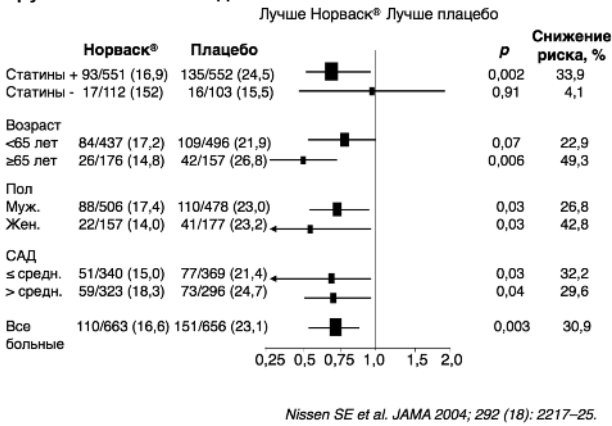
Авторы [7] изучали у больных АГ гипотензивную эффективность при СМАД, геометрию левого желудочка сердца, функцию почек и маркеры синтеза коллагена в течение 6 мес под влиянием амлодипина и БРА. Выявлено явное преимущество амлодипина в уменьшении индекса массы миокарда левого желудочка сердца, в более выраженном снижении АД по данным СМАД. Кандесартан показал преимущество в снижении синтеза коллагена и сохранении почечной функции.

Эти интересные исследования выявили разные плейотропные эффекты, обладающие органопротективным свойством у представителей двух групп кардиологических препаратов – АК и БРА, которые вглядно показывают, что комбинированная терапия с применением разных групп медикаментозных средств вполне обоснована. Более того, изучаются и выявляются локальные мишени, обеспечивающие положительные эффекты путем воздействия на разные патогенетические механизмы заболевания.

Еще в 1998 г. было установлено, что амлодипин в отличие от нифедипина не стимулирует симпатическую нервную систему, не подавляет парасимпатическую активность и не приводит к рефлекторной тахикардии [22]. Эти данные были подтверждены работами J.Siche и соавт., которые изучали β_2 -адренорецепторы в лимфоцитах и концентрацию катехоламинов в плазме крови в динамике у больных АГ, принимавших амлодипин в дозе 5 мг в день в течение 60 дней [23]. В сравнении с плацебо амлодипин достоверно снижал вариабельность показателей АД, интервалы R–R ЭКГ в низкочастотном диапазоне. Попытки воздействия на чувствительность барорецепторов не приводили к ее дестабилизации. Отсутствовала активация симпатoadrenalовой системы, что имеет большое значение в предупреждении рефлекторной тахикардии [23].

Крупным достижением последнего времени является применение внутрикоронарного УЗИ высоко-

Рис. 5. Исследование CAMELOT [6]. Влияние Норваска, эналаприла, плацебо на динамику ОП СС событий у разных групп больных за 2 года.



го разрешения. Оно имеет ряд преимуществ перед классическим селективным коронарным ангиографическим исследованием. Ведущим специалистом в этой области является S.Nissen [6]. Одной из его ранних работ было исследование CAMELOT, в которое включались больные АГ с ДАД < 100 мм рт. ст., стенозом венечной артерии менее 50% диаметра и протяженностью бляшки не менее 30 мм (n=991). При рандомизации составлялись группы больных, принимающих: 1) амлодипин (5 мг в день) + 1 капсула плацебо к эналаприлу; 2) плацебо к эналаприлу + амлодипин; 3) плацебо к амлодипину и эналаприлу. За двухлетний период произошло снижение АД на 4,8/2,5 мм рт. ст. (соответственно САД и ДАД) при режиме амлодипин и эналаприл vs плацебо ($p < 0,001$) для двух препаратов. Кардиоваскулярные события произошли у 23,1% в группе плацебо + плацебо, у 16,6% – в группе амлодипина (снижение ОП на 31%; $p < 0,003$) и у 20,2% больных в группе эналаприла (снижение ОП на 15%; $p = 0,16$).

Как видно из рис. 5, амлодипин достоверно сократил риск СС событий на 25% (см. нижнюю строку на рис. 4). Этот эффект распространялся на больных, получавших статины, на лиц 65 лет и старше, как мужчин, так и женщин, и с разным уровнем АГ. Во всех перечисленных группах больных было $p < 0,05$.

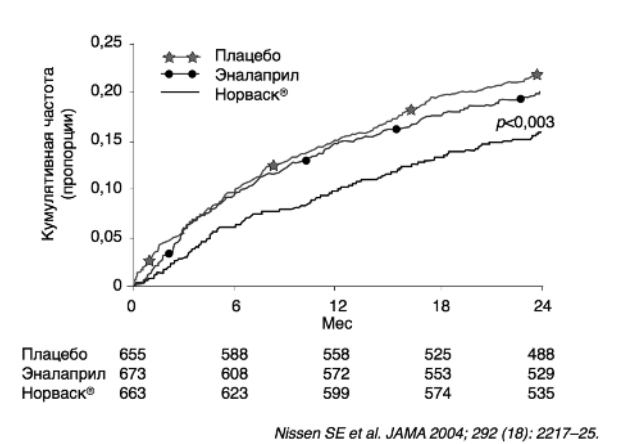
На рис. 6 представлены кривые кумулятивной частоты СС событий за период наблюдения. Видно, что выживаемость без СС событий была достоверно ниже не только по сравнению с плацебо, но и по сравнению с эналаприлом ($p < 0,003$).

В данном исследовании, как указывалось ранее, применялось внутрикоронарное УЗИ – исследование в динамике через 2 года. Оно дало весьма интересные результаты. У больных в группе плацебо + плацебо произошло достоверное прогрессирование коронарного атеросклероза ($p < 0,001$), в группе эналаприла отмечалась лишь тенденция к прогрессированию ($p < 0,008$), а в группе амлодипина произошло торможение атерогенеза [6]. Особенностью этого исследования явилось то, что у наблюдавшихся больных АГ была в пределах пограничной. Это исследование у подобных больных выполнено впервые.

Другие плейотропные эффекты амлодипина

Исследовательская группа [24] специализируется на изучении механизмов развития рвоты (в том числе при разных хирургических вмешательствах) и производит поиск противорвотных средств. Оказа-

Рис. 6. Исследование CAMELOT [6]. Влияние Норваска и эналаприла на кумулятивную частоту СС событий.



лось, что АК амлодипин и нифедипин обладают сильным противорвотным и противотошнотным действием. Амлодипин, введенный подкожно в дозе 0,5–10 мг/кг дозозависимо подавляет рвоту при интраперитонеальном введении тошнотворных агентов (FPL 64176, 2 Ме 5-НТ апоморфин, квинпирол), которые показали, что тошнота и рвота (в том числе сильная) обусловлены влиянием избытков ионов кальция, поступающих по кальциевым каналам внутрь клетки. АК, перемещающие Ca^{2+} во внеклеточное пространство, способствуют подавлению рвоты. Это особенно важно при разных оперативных вмешательствах. Таким образом, АК, особенно амлодипин, играют совершенно неожиданную роль в дополнение к многочисленным терапевтическим эффектам, которые хорошо известны кардиологам и терапевтам.

Оказывается, амлодипин имеет еще одно нестандартное назначение. Он исцеляет синдром Рейно [25]. Для оценки эффективности применения нового ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа уденафила проведено оригинальное исследование, где в качестве стандарта лечения был использован амлодипин. Исследование было двойным слепым рандомизированным перекрестным. В него были включены 29 больных, получавших уденафил 100 мг в день против 10 мг в день амлодипина в течение 4 нед. После периода вымывания препаратов больные получали в течение 4 нед противоположный препарат.

Учитывали частоту приступов синдрома, выраженность приступа в клинических единицах, длительность эпизода, число пальцев, охваченных вазоконстрикцией, показатели качества жизни и состояние кровотока в пальцах ног. Уденафил по всем показателям не уступал эффективности амлодипина, и было вынесено заключение, что уденафил так же эффективен в лечении синдрома Рейно, как стандартный препарат амлодипин. Таким образом, амлодипин послужит эталонным препаратом при изучении эффективности уденафила при синдроме Рейно. Напомним, что он относится к группе фосфодиэстеразы 5-го типа [25].

Амлодипин может оказаться весьма полезным в совершенно неожиданной области, о чем свидетельствует клиническое наблюдение. Женщина в течение 30 лет страдала приступами мигрени. Некоторое урежение приступов мигрени наблюдалось при применении суматриптана. Попытка использо-

вания другого средства, показанного при мигрени (ломеризина), не принесла улучшения. Препарат был отменен. При этом у больной произошел подъем АД. Был назначен амлодипин. На амлодипине больная почувствовала значительное улучшение течения мигрени: приступы стали реже до 2 раз в месяц и стали протекать менее тяжело. Повторное применение анкеты качества жизни показало значительное улучшение ее показателей. Авторы считают, что следует продолжить исследования по изучению эффективности амлодипина при мигрени, и полагают, что он, возможно, займет важное место в лечении этого заболевания [26].

Как видно, у амлодипина выявляются достаточно интересные плейотропные свойства. Остается добавить, что у него обнаружен еще один важный эффект. И.Н.Медведев и Н.И.Громнацкий установили, что препарат подавляет внутрисосудистую активность тромбоцитов у больных АГ с метаболическим синдромом [27]. Таким образом, с помощью амлодипина появляется возможность воздействовать на широкий спектр патогенетических факторов, приводящих к развитию и прогрессированию СС патологии [28].

Амлодипин и хроническая сердечная недостаточность

Как мы могли убедиться, амлодипин эффективен при многих серьезных синдромах и даже при атеросклерозе. Остается недостаточно выясненной его роль при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Общество по изучению сердечной недостаточности России РКО и РНМОТ в своих национальных рекомендациях 2013 г. [29] сообщают, что АК, замедляющие частоту сердечных сокращений (верапамил и дилтиазем), могут использоваться лишь у больных с начальными стадиями ХСН (I функционального класса) без застойных явлений, особенно у пациентов с преимущественно диастолической ХСН. При прогрессировании декомпенсации использование дилтиазема и верапамила ухудшает клиническое течение ХСН (уровень доказательности В). Далее указывается, что «из группы длительно действующих дигидропиридиновых амлодипин (исследования PRAISE I и II) и фелодипин (исследование V-HeFT III) доказали способность не ухудшать прогноз больных с ХСН. При этом в некоторых случаях применение этих препаратов может улучшить клинику и уменьшить выраженность симптомов декомпенсации. Возможными показаниями к использованию амлодипина или фелодипина в лечении ХСН (на фоне основных средств лечения) считают:

- упорную стенокардию;
- сопутствующую стойкую гипертензию;
- высокую легочную гипертензию, в том числе при сопутствующей ХОБЛ;
- выраженную клапанную регургитацию».

Обратимся вкратце к результатам исследования PRAISE-2 по применению амлодипина при ХСН неишемического характера. В исследование включены 1654 больных с неишемической кардиомиопатией. Больные получали либо плацебо, либо амлодипин 10 мг в день. Наблюдение длилось 33 мес. За это время было установлено, что показатели летальных исходов, риск серьезных СС событий и госпитализаций в группах были одинаковыми. Тем не менее среди получавших амлодипин отмечено меньшее число больных с неконтролируемой гипертензией и приступами стенокардии [30].

Позиция амлодипина в российских и международных рекомендациях

Все перечисленные данные подтверждают высокую оценку амлодипина как многогранного препарата, снижающего летальность от СС причин [28].

В национальных и международных рекомендациях статус дигидропиридиновых АК в последние годы достаточно высок. Среди препаратов этой группы в большинстве рекомендаций выделяется амлодипин как эффективный и мультипотентный препарат, т.е. используемый при разных состояниях.

Рабочая группа по диабету, предиабету и СС заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) в своих рекомендациях от 2013 г. предлагает использование амлодипина (а также фелодипина, нитроглицерина) в качестве альтернативы β-АБ для длительного использования у больных СД типа 2 [31].

В рекомендациях ESC по лечению гипертензии указывается, что АК больным АГ рекомендуются при ряде специфических ситуаций, таких как наличие асимптоматического атеросклероза, гипертрофия левого желудочка сердца, грудная жаба, периферический атеросклероз, изолированная систолическая гипертензия, беременность, принадлежность к негроидной расе [32].

В рекомендациях ESC по ведению больных со стабильной стенокардией [33] в качестве 1-й линии фигурируют β-АБ или пульсурежающие АК, в том числе дигидропиридинового ряда. При наличии ишемии или стенокардии АК занимают высокую позицию по доказанности этого утверждения – класс I, уровень А [33]. В рекомендациях ESC по лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема ST АК дигидропиридиновой группы рекомендуются для лечения больных с наличием стенокардии на фоне нитратов (класс I, уровень А), больных с вазоспастической стенокардией (класс I, уровень С), а также при стенокардии, когда β-АБ неэффективны или противопоказаны по каким-то причинам (класс I, уровень В) [34]. Уже было отмечено, что РКО рекомендовало амлодипин больным с диастолической ХСН, а также при высокой легочной гипертензии и выраженной клапанной регургитации [29]. Другие примеры, подтверждающие обоснованность перечисленных рекомендаций, были также представлены в статье. Соответствующие данные, иллюстрирующие эти показания, приводились ранее.

Таким образом, блокатор медленных кальциевых каналов, оригинальный амлодипин Норваск®, является универсальным антигипертензивным средством с подтвержденными плейотропными сосудистыми эффектами. Фармакокинетика амлодипина, характеризующаяся большим периодом полувыведения, обеспечивает удобство приема при длительном лечении. Благодаря многочисленным крупным КИ, проведенным на Норваске, упомянутым выше, доказаны его эффективность и безопасность, его значимость в улучшении прогноза СС заболеваний (особенно при АГ и ИБС), что делает его необходимым компонентом терапии у большинства больных с этими заболеваниями.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, 4 редакция. Системные гипертензии. М., 2010; 3: 5–26.

2. Аронов ДМ, Луанов ВП. Антагонисты кальция в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Фокус на амлодипин. РМЖ. 2007.
3. Метелица ВИ. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: МИА, 2005.
4. Sugano N, Hayashi K, Hosova T, Yokoo T. Mechanistic view of renal protective action of calcium channel blockade. *Curr Hypertens Rev* 2013; 9 (3): 187–92.
5. Морозова ТЕ, Андрущишина Т.Б. Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертензии: возможности амлодипина. *Лечащий врач*. 2013; 2: 7–12.
6. Nissen SE, Tuscosi EM et al. 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 (18): 2217–25.
7. Trenkwalder P, Regourd E, Kluth-Pepper B, Sauerbrey-Wullkoff N. Amlodipine besylate versus candesartan cilexetil in hypertensive patients—office and self-measured blood pressure: a randomized, double-blind, comparative, multicenter trial. *Clin Drug Investig* 2005; 25 (9): 567–77.
8. Vigil-De Gracia P, Dominguez L, Solis A. Management of chronic hypertension during pregnancy with furosemide, amlodipine or aspirin: a pilot clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 31 [Epub ahead of print].
9. Chabine RA, Feldman RL, Giles TD et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in patients with coronary artery disease. *Am Coll Cardiol* 1993; 21 (6): 1365–70.
10. Deanfield JE, Derty JM, Lichtlen PR 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; 15 [24] (6): 1460–7.
11. Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brors O et al. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. *BMC Med* 2012; 10: 33.
12. Wang JG, Li Y, Franklin SS, Safar M. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension* 2007; 50 (1): 181–8.
13. Dablot B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 2005: 10–16; 366 (9489): 895–906.
14. Zhu D, Gao P, Holtbruegge W, Huang C. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of a single-pill combination of telmisartan 80 mg/amlodipine 5 mg versus amlodipine 5 mg in hypertensive Asian patients. *J Int Med Res* 2014; 42 (1): 52–66.
15. Lee SA, Choi HM, Park HJ et al. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. *Korean J Intern Med* 2014; 29 (3): 315–24.
16. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
17. Totb K. PLANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PLANIST study (Perindopril–Indapamide plus amlodipine in risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14 (2): 137–45.
18. Lee IT, Hung YJ, Chen JF et al. Comparison of efficacy and safety profiles of two fixed-dose combinations of antihypertensive agents, amlodipine/benazepril versus valsartan/hydrochlorothiazide, in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a 16-week, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Nephrol* 2012; 34 (8): 1735–50; doi:10.1016/j.clnlbera.2012.06.014
19. Shima E, Katsube M, Kato T et al. Calcium channel blockers suppress cytokine-induced activation of human neutrophils. *Am J Hypertens* 2008; 21 (1): 78–84.
20. Kaynar K, Ulusoy S, Ovali E et al. TGF-beta and TNF-alpha producing effects of losartan and amlodipine on human mononuclear cell culture. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10 (5): 478–82.
21. Asanuma H, Minamino T, Sanada S et al. A calcium channel blocker amlodipine increases coronary blood flow via both adenosine- and NO-dependent mechanisms in ischemic hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39 (4): 605–14.
22. Minami J, Ishimitsu T, Kawano Y, Matsuoka H. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25 (7–8): 572–6.
23. Siche JP, Baguet JP, Fagret D 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.
24. Zhong W, Chebolu S, Darmani NA. Broad-spectrum antiemetic efficacy of the L-type calcium channel blocker amlodipine in the least shrew (*Cryptotisparva*). *Pharmacol Biochem Behav* 2014; 120: 124–32.
25. Lee EY, Park JK, Lee W et al. Head-to-head comparison of udenafil vs amlodipine in the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: a double-blind, randomized, cross-over study. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (4): 658–64.
26. Nagai T, Igase M, Kawajiri M et al. Migraine improved by amlodipine medication in a case with hypertension. *Nobon Ronen Igakkai Zasshi* 2008; 45 (5): 546–9.
27. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И. Влияние амлодипина на внутрисосудистую активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Клиническая медицина*. 2005; 83 (2): 37–40.
28. Oparil S, Bakir SE. Calcium antagonists in cardiovascular disease. Clinical evidence from morbidity and mortality trials. *Drugs* 2000; 2: 25–37.
29. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013; 14, 7 (81): 379–472.
30. Packer M, Carson P, Elkayam U. PRAISE-2 Study Group et al. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study; prospective randomized amlodipine survival evaluation. *JACC* 2013; 1 (4): 308–14.
31. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3035–87.
32. ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–19.
33. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; doi: 10.1093/eurheartj/ehb296
34. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; doi: 10.1093/eurheartj/ehb236