

А.Э. Багрий, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, общей практики и семейной медицины
Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Место амлодипина в современной кардиологической практике

Амлодипин – один из наиболее изученных блокаторов кальциевых каналов. Это утверждение базируется на данных доказательной медицины о наличии у препарата существенных антигипертензивных, антиангинальных, антиатеросклеротических эффектов, позитивного влияния на сердечно-сосудистый прогноз, хорошей переносимости. По объему авторитетных рандомизированных контролируемых исследований (некоторые наиболее крупные – PRAISE-1, PRAISE-2, PREVENT, ALLHAT, VALUE, ASCOT-BPLA, а в 2008 г. – еще и исследование ACCOMPLISH) амлодипин уверенно обеспечивает себе незыблемые позиции в лечении различных вариантов артериальных гипертензий (АГ) и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) [1-5, 7].

Область применения амлодипина значительна: его могут использовать молодые пациенты и лица старших возрастных групп при мягкой, умеренной и тяжелой АГ. Амлодипин применяется как при несложной эссенциальной АГ, так и при АГ у лиц с хроническими формами ИБС, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у больных сахарным диабетом. Он может использоваться в лечении АГ у пациентов с паренхиматозными заболеваниями почек, у лиц с изолированной систолической АГ. У больных с АГ препарат оказывает системные вазодилатирующие эффекты, дилатирует также артериальные сосуды коронарного и церебрального бассейнов. Он не нарушает сократимости миокарда и не влияет на проводимость. При приеме амлодипина не происходит значимого увеличения частоты сердечных сокращений, не наблюдается активации ренин-ангиотензиновой и симпатической систем. Антигипертензивная эффективность монотерапии амлодипином при мягкой и умеренной АГ соответствует суточному профилю артериального давления; при длительном применении (больше 4-6 мес) развивается регрессия гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Одним из важных благоприятных эффектов препарата, подтвержденным в ряде крупных исследований, является снижение риска развития мозговых инсультов у лиц с АГ. Амлодипин хорошо комбинируется со всеми группами лекарственных препаратов, применяемыми в кардиологической практике, включая диуретики, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, сартаны, сердечные гликозиды, статины, антиагреганты, антикоагулянты, антагонисты альдостерона, нитраты [6, 8].

При ИБС амлодипин находит применение у больных со стабильной и вариантной стенокардией (включая постинфарктных пациентов, лиц с ХСН, сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью). У больных с ИБС препарат оказывает отчетливое коронародилатирующее действие (что увеличивает доставку крови к миокарду); уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов и снижает постнагрузку ЛЖ (что уменьшает потребление кислорода миокардом). Кроме того, амлодипин обладает самостоятельным отчетливым антиатеросклеротическим действием (что убедительно продемонстрировано в исследовании PREVENT, 2000). Клинические эффекты амлодипина при ИБС включают уменьшение количества, интенсивности и продолжительности ангинозных эпизодов и эпизодов безболевой ишемии миокарда, при этом антиангинальное действие более выражено по сравнению с рядом других блокаторов кальциевых каналов (исследование CAPE-II, 2002). Препарат также снижает риск развития коронарных осложнений у больных с ИБС (PREVENT) [3, 6, 8].

Амлодипин используется в лечении АГ и стабильной ИБС у лиц с клиническими проявлениями ХСН (различной выраженности), а также у больных с бессимптомной систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ. Благоприятные его эффекты у таких больных, наряду с перечисленными выше антигипертензивными и противоишемическими, включают [8]:

- регрессию гипертрофии ЛЖ;
- снижение жесткости миокарда и улучшение диастолической функции ЛЖ (исследование ELVERA, 2001);
- увеличение фракции выброса ЛЖ и сердечного выброса (по некоторым данным, на 30%, преимущественно за счет снижения постнагрузки);
- умеренное уменьшение активности симпатической системы.

Здесь уместно еще раз отметить, что, в отличие от других классов, поколений и представителей блокаторов кальциевых каналов, для амлодипина убедительно продемонстрировано (исследования PRAISE-I, PRAISE-II) отсутствие отрицательного влияния на выживаемость при ХСН.

В таблице 1 показаны некоторые фармакологические и клинические характеристики амлодипина, представляющие практическую важность. Как видно из таблицы, амлодипин характеризуется длительным периодом полувыведения, что определяет плавность начала его действия (без рефлекторной симпатической активации) и обеспечивает продолжительный и устойчивый эффект (антигипертензивный и антиангинальный), при этом кумуляция препарата

не развивается [6]. Суммируя результаты различных крупных исследований, международные эксперты подчеркивают, что амлодипин обладает:

- непосредственными благоприятными эффектами на АД и ангинозный синдром (в том числе на их суточные профили);
- многокомпонентными органопротекторными свойствами (особенно вазопротекторными, но также кардио-, рено- и церебропротекторными);
- благоприятными эффектами на сердечно-сосудистый прогноз;
- отличной переносимостью [6, 8].

Широкие возможности амлодипина в лечении АГ представлены в таблице 2.

В течение последних лет с выходом на отечественный фармацевтический рынок нескольких препаратов, представляющих собой левовращающие стереоизомеры известных молекул (S-амлодипина, S-атенолола и S-метопролола), в кардиологической прессе активно обсуждаются вопросы оптической стереоизомерии. Проблема эта не нова и подразумевает существование молекул, идентичных по химической структуре, но в пространственном отношении представляющих собой зеркальные



А.Э. Багрий

отображения друг друга (энантиомеры – право- (R-) и лево- (S-) вращающие). Показано, что право- и левовращающие энантиомеры могут обладать различными (иногда – позитивно дополняющими друг друга, иногда – взаимно противодействующими) биологическими эффектами, что крайне важно учитывать при выборе конкретного стереоизомерического варианта препарата для использования в качестве компонента лечебной тактики [6, 8]. Амлодипин, данные о котором были представлены выше, является рацемической смесью R(+) и S(-) изомеров, и существует большой объем данных доказательной

Таблица 2. Область применения амлодипина при АГ

Независимо от возраста и пола
В виде монотерапии или в комбинациях
Неосложненная эссенциальная АГ
АГ в отдельных группах пациентов
• Хронические формы ИБС ± АГ (антиангинальные, антиатеросклеротические эффекты, улучшение прогноза)
• Сахарный диабет, метаболический синдром + АГ (метаболическая нейтральность, органопротекция)
• АГ у пациентов с хроническими паренхиматозными заболеваниями почек (обычно в составе комбинированной терапии, в добавление к ингибиторам АПФ и/или БРА)
• АГ и ИБС у лиц с ХСН
• АГ у лиц с хроническими обструктивными заболеваниями легких
• Пожилые пациенты с АГ (изолированная систолическая АГ): один из наиболее удачных антигипертензивных препаратов у пожилых лиц с полиморбидным фоном

медицины, на которых базируются современные рекомендации, обозначающие место этого препарата в лечении кардиологических пациентов высокого риска. Таким образом, именно при применении данной формы амлодипина можно рассчитывать на достижение в клинической практике результатов, полученных в спланированных клинических исследованиях.

Литература

1. ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // JAMA. – 2002. – 288-2981-2997.
2. Dahlöf B., Sever P., Poulter N.R. et al. 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 randomised controlled trial // Lancet. – 2005. – 366-895-906.
3. Deanfield J.E., Detry J.M., Sellier V.P. et al. Medical treatment of myocardial ischemia in coronary artery disease: effect of drug regime and irregular dosing in the CAPE II trial // J Am Coll Cardiol. – 2002. – 40-917-925.
4. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // N Engl J Med. – 2008. – 359-2417-2428.
5. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial // Lancet. – 2004. – 363-2022-2031.
6. Kaplan N.M., Victor R.G. Kaplan's clinical hypertension. – 2010. – LWW. – P. 469.
7. Nissen S.E., Nuzou E.M., Libby P. 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. – 292-2217-2225.
8. Opie L., Hersh M. Drugs for the heart. – LWW. – 2010. – P. 367.

Таблица 1. Фармакологические и клинические характеристики амлодипина

Характеристика	Клинические преимущества
III поколение дигидропиридиновых БКК	Длительно действующий дигидропиридиновый БКК, отсутствие значимой рефлекторной симпатической активации, не индуцирует развитие тахикардии
Период полувыведения – 35-50 ч – один из самых длительных среди БКК	<ul style="list-style-type: none"> • Постепенное и плавное начало действия • Длительный и стабильный антигипертензивный и антиангинальный эффект • Возможность приема 1 раз в сутки • Высокая приверженность к лечению (комплаенс) • Даже при случайном пропуске пациентом очередного приема нет риска развития «рикошета» с резким подъемом АД или усилением стенокардии
<ul style="list-style-type: none"> • Максимальная концентрация в плазме – через 6-12 ч после приема • Достижение стабильного равновесия концентрации – к 7-8-му дню от начала приема 	Отчетливые антигипертензивные и антиангинальные эффекты развиваются уже ~ через 6 ч после первого приема внутрь (независимо от приема пищи). В течение первых дней лечения они могут день ото дня нарастать, стабилизируются к 7-8-му дню
<ul style="list-style-type: none"> • Дилатация системного артериального русла (↓ АД, ↓ постнагрузки) • Дилатация артерий коронарного бассейна • Самостоятельное антиатеросклеротическое действие (PREVENT, NORMALIZE) • Улучшение прогноза при хронической ИБС (PREVENT, CAMELOT) 	<ul style="list-style-type: none"> • Отчетливое антигипертензивное действие • Благоприятное влияние на суточный профиль АД • Выраженное уменьшение количества, продолжительности и степени выраженности ангинозных эпизодов при стабильной и вариантной стенокардии
<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие негативного инотропного действия • Подтвержденное в РКИ отсутствие неблагоприятных эффектов на с/с прогноз при сердечной недостаточности (PRIME) 	Возможность использования (в отличие от других БКК) в лечении АГ и хронических форм ИБС у лиц с сердечной недостаточностью при сниженной систолической функции ЛЖ
<ul style="list-style-type: none"> • Снижение риска цереброваскулярных катастроф при их первичной профилактике у лиц с АГ (ALLHAT и др.) 	Подтвержденный церебропротекторный потенциал
<ul style="list-style-type: none"> • Выведение преимущественно почками • Дилатация преломерулярных артериол • Замедление темпа прогрессирования снижения функции почек (ALLHAT) 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность использования в лечении АГ (а также для ренопротекции) при хронических заболеваниях почек • Несмотря на выведение почками, не кумулируется при снижении их функции, не требуется коррекция дозы при почечной недостаточности
<ul style="list-style-type: none"> • Метаболическая нейтральность 	Отсутствие неблагоприятных эффектов на гликемический и липидный спектр
<ul style="list-style-type: none"> • Низкая частота побочных эффектов 	Отличная переносимость (частота отеков нижних конечностей у мужчин – 6%, у женщин – до 15%; частота приливов – 2-3%; частота отмены препарата вследствие побочных эффектов в целом – до 5-6% [8])