

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ДИГИДРОПИРИДИНОВОГО РЯДА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: МЕСТО АМЛОДИПИНА

М.В. Лебедева^{1*}, В.Д. Бекетов², Н.В. Мальцева³, М.Э. Сафарова³

¹ Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Москва, 119192, Ломоносовский пр-т, дом 31, корп. 5

³ Центральная поликлиника № 1 Министерства внутренних дел Российской Федерации.
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25А

Эффективность и безопасность антагонистов кальция дигидропиридинового ряда у больных с артериальной гипертензией: место амлодипина

М.В. Лебедева^{1*}, В.Д. Бекетов², Н.В. Мальцева³, М.Э. Сафарова³

¹Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

²Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Москва, 119192, Ломоносовский пр-т, дом 31, корп. 5

³Центральная поликлиника № 1 Министерства внутренних дел Российской Федерации. 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25А

Изложены данные основных клинических исследований амлодипина в лечении артериальной гипертензии и профилактике фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: амлодипин, артериальная гипертензия, доказательная медицина, клинические исследования.

РФК 2013;9(1):86-89

The efficacy and safety of dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients: amlodipine place

M.V. Lebedeva^{1*}, V.D. Beketov², N.V. Maltsev³, M.E. Safarova³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

²Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University. Lomonosovsky Prospekt 31-5, Moscow, 117192 Russia

³Central Outpatient Clinic № 1, Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation. Petrovka ul. 25A, Moscow, 107031, Russia

Findings of the main clinical trials of amlodipine in the treatment of arterial hypertension and prevention of fatal and non-fatal cardiovascular events are presented.

Key words: amlodipine, arterial hypertension, evidence-based medicine, clinical trials.

Rational Pharmacother. Card. 2013;9(1):86-89

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): marinaamica@mail.ru

Введение

Среди современных антигипертензивных препаратов антагонисты кальциевых каналов (АК) применяются в лечении артериальной гипертонии (АГ) уже около 30 лет. И уже около 20 лет значимое место среди них занимает оригинальный препарат амлодипина (Норваск®). С позиций медицины, основанной на доказательствах, оригинальный амлодипин полностью отвечает всем требованиям эффективности и безопасности, предъявляемым к лекарственным средствам для лечения АГ. Его эффективность доказана для всех категорий больных АГ, независимо от возраста, патогенеза гипертонии. Так, результаты клинических исследований, изучавших амлодипин при АГ, свидетельствуют о выраженном и стабильном эффекте пре-

парата в контроле артериального давления (АД), в том числе у пациентов с одним и более сердечно-сосудистыми факторами риска, у пожилых, у больных изолированной систолической АГ, у больных сахарным диабетом (СД), у пациентов с хронической почечной недостаточностью [1].

Амлодипин, производное дигидропиридина, относится к классу блокаторов медленных кальциевых каналов. Амлодипин блокирует медленные кальциевые каналы, ингибирует трансмембранный переход кальция внутрь клеток гладкой мышцы сердца и сосудов (в большей степени — в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). Таким образом, механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов, в том числе — периферических. Способность регулировать давление крови в аорте также определяет устойчивый контроль за системным АД.

Амлодипин: ASCOT

Одним из самых значимых клинических исследований (КИ) в кардиологии является ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Его результаты определили лидирующее место амлодипина в антигипер-

Сведения об авторах:

Лебедева Марина Валерьевна — к.м.н., доцент кафедры терапии и профболезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Бекетов Владимир Дмитриевич — клинический ординатор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Мальцева Наталья Владимировна — начальник отделения Центральной поликлиники № 1 МВД РФ

Сафарова Маргарита Эшонкуловна — терапевт отделения Центральной поликлиники № 1 МВД РФ

тензивной терапии, внесли существенные изменения в стратегию лечения больных АГ [2]. Первичная цель исследования ASCOT (n=19257) заключалась в оценке и сравнении многолетнего влияния двух режимов антигипертензивной терапии на комбинированную конечную точку — нефатальный инфаркт миокарда (в том числе безболевого) и фатальную ишемическую болезнь сердца (ИБС). Первый режим: амлодипин и, при необходимости, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) периндоприл (n=9639); второй режим: сочетание атенолола с диуретиком бендрофлуметиазидом (n=9618). Кроме того, проанализирован риск развития кардиальных, церебральных, ренальных и других событий, которые определялись как вторичные и третичные конечные точки.

В обеих группах больных наблюдалось значительное снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. В итоге контроль за уровнем АД был лучше на фоне лечения антагонистом кальция и иАПФ. На заключительном этапе исследования большинство больных (78%) получали 2 антигипертензивных препарата, и только 15% и 9% находились на монотерапии амлодипином и атенололом, соответственно. В этом исследовании еще раз подтвердились отмечавшиеся и ранее негативные метаболические эффекты атенолола, особенно в комбинации с тиазидным диуретиком: повышение сывороточного уровня глюкозы, атерогенных липидов. Во время заключительного обследования у больных, получающих лечение амлодипин±периндоприл, был достоверно выше уровень липопротеидов высокой плотности на 0,1 ммоль/л; ниже уровень триглицеридов — на 0,3 ммоль/л и глюкозы — на 0,2 ммоль/л (все различия $p < 0,0001$).

Статистически значимые различия по первичной конечной точке, составившие 10–11% между сравниваемыми группами в отношении нефатального инфаркта миокарда (ИМ), смерти в результате ИБС и общей смертности привели к досрочному прекращению исследования. Преимущества терапии, основанной на применении амлодипина с возможным дополнением иАПФ были очевидными в отношении предупреждения не только основных сердечно-сосудистых событий, но и, что особенно важно, достоверного снижения риска смерти от всех причин. Режим антигипертензивной терапии амлодипин±периндоприл оказался более эффективным в профилактике всех изучаемых в исследовании неблагоприятных исходов, чем терапия на основе бета-адреноблокатора (атенолола) и тиазидного диуретика (бендрофлуметиазид).

Исследование было прекращено досрочно в среднем через 5,5 года наблюдения из-за более высокой смертности в группе лечения, основанного на атенололе. У больных, рандомизированных в группу лечения ам-

лодипин±периндоприл, значительно реже развивался нефатальный ИМ (при исключении случаев «немного» ИМ) и фатально завершившаяся ИБС ($\Delta 13\%$); все коронарные события ($\Delta 13\%$); сердечно-сосудистая смертность ($\Delta 24\%$) и риск фатальных и нефатальных исходов ($\Delta 23\%$).

Снижение общей смертности на 11% было достигнуто за счет достоверного уменьшения количества смертей от сердечно-сосудистых причин в результате лечения амлодипином±периндоприлом, поскольку количество умерших от других (несердечных) причин было одинаковым — 475 и 478 смертей в группе лечения на основе амлодипина и атенолола, соответственно. В группе больных, получавших лечение на основе амлодипина, было на 32% меньше случаев развития нестабильной стенокардии, на 35% меньше появлений клинических симптомов периферического атеросклероза и на 15% меньше случаев снижения функции почек. В этой группе больных также было на 30% меньше новых случаев развития СД.

Результаты исследования ASCOT убедительно показали, что у больных АГ с умеренным риском развития сердечно-сосудистых осложнений антигипертензивный режим амлодипин±иАПФ достоверно лучше, чем ранее широко применявшийся подход с назначением атенолола и присоединением при необходимости тиазидного диуретика для снижения как сердечно-сосудистой заболеваемости, так и смертности. Тем самым для большего количества пациентов достигается стратегическая цель в лечении больных АГ — увеличение продолжительности и качества жизни вследствие уменьшения сердечно-сосудистой смертности [2–4]. После завершения обеих частей исследования ASCOT — антигипертензивной и липидоснижающей — появилась очень эффективная комбинация препаратов для значимого улучшения прогноза с увеличением продолжительности жизни больных с АГ умеренного сердечно-сосудистого риска.

Амлодипин: другие исследования

В крупных проспективных клинических исследованиях VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) и ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) доказана не только высокая антигипертензивная эффективность амлодипина, но и его благоприятное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с АГ [2, 5, 6]. Основные клинические исследования, где изучалась антигипертензивная эффективность амлодипина, свидетельствуют о том, что препарат отвечает самым высоким требованиям доказательной медицины, а именно — оказывает положительное влияние на так называемые твердые точки. Так, в КИ VALUE, ALLHAT, CAMELOT (Comparison of AMlodipine vs Enalapril to

Limit Occurrences of Thrombosis) терапия, основанная на применении амлодипина, способствовала уменьшению частоты общей смертности, фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, инсультов [5–7].

Ряд КИ, в частности, CAFE (The Conduit Artery Functional Endpoint Study), GENRES показали положительное воздействие препарата на кровяное давление в аорте и на преимущества амлодипина в контроле негативной вариабельности АД в ночной период [8, 9]. В сравнительном анализе с антигипертензивными препаратами других классов эти эффекты, наряду с положительным воздействием на состояние и функции органов-мишеней, позволили констатировать преимущества амлодипина. Это основывалось, прежде всего, на неизменной демонстрации во всех упомянутых КИ влияния терапии амлодипином на снижение сердечно-сосудистой смертности и уменьшение частоты несмертельных инфарктов, инсультов у больных АГ высокого и очень высокого риска, в том числе с отягощенной наследственностью, ИБС, СД, метаболическим синдромом.

В подавляющем большинстве КИ амлодипин сравнивали с другими современными антигипертензивными средствами. Результаты этих исследований уже получили воплощение в комбинированных препаратах, в основе которых лежат надежные свойства амлодипина [6, 8].

Кроме того, препарат оказывает антиангинальное действие и успешно применяется у пациентов, страдающих АГ и ИБС. Учитывая, что большинство больных ИБС страдают АГ и требуют назначения нескольких кардиологических препаратов, комбинаторные свойства амлодипина позволяют широко применять его совместно с несколькими лекарственными средствами, обеспечивая наиболее оптимальную защиту пациента [10]. Кроме того, в КИ PREVENT (The Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial), CAMELOT показана способность амлодипина сдерживать прогрессирование атеросклероза у больных АГ и ИБС, что подтверждено положительной динамикой по данным внутрисосудистой ультрасонографии коронарных артерий и доплерографии сонных артерий [11, 12].

Преимущества амлодипина

Равновесная концентрация амлодипина в плазме крови достигается через 7–8 дней после начала регулярного приема. Концентрация в крови практически постоянна в течение суток, что важно для амбулаторного режима лечения. У больных АГ разовая суточная доза амлодипина обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления на протяжении 24 ч, как в положении лежа, так и стоя. Благодаря медленному началу действия амлодипин в применяемых дозах не вызывает острую гипотензию.

Амлодипин, в отличие от других антагонистов кальция, например нифедипина, не вызывает значительную тахикардию. Кроме того, амлодипин в применяемых дозах не влияет на атриовентрикулярную проводимость.

В клинических и лабораторных исследованиях доказано, что амлодипин при длительном приеме способствует уменьшению массы миокарда, что является прогностически важным положительным показателем. Этот препарат снижает уровень микроальбуминурии, не влияет на течение сахарного диабета, снижает агрегацию тромбоцитов [13]. Помимо этого, амлодипин метаболически нейтрален, что выгодно отличает его от других классов антигипертензивных препаратов, способных оказывать негативное воздействие на углеводный и липидный обмены, сывороточную концентрацию мочевой кислоты. Перечисленные свойства указывают на способность амлодипина контролировать состояние органов-мишеней, тем самым, сдерживая прогрессирование АГ и предупреждая наступление сердечно-сосудистых осложнений.

Артериальную гипертензию, стабильную ИБС, стенокардию Принцметалла выделяют среди показаний к применению амлодипина как в виде монотерапии, так и в комбинации с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами, иАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина.

Амлодипин является идеальным препаратом для лечения больных пожилого возраста, которые часто страдают сопутствующими заболеваниями и вынуждены принимать одновременно несколько препаратов, например нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). АК — единственная группа антигипертензивных препаратов, эффективность которых не снижается при одновременном приеме НПВС [14].

Подводя итог, можно констатировать, что преимущества амлодипина очевидны:

- значительная доказательная база эффективности и безопасности
- надежный контроль АД в течение 24 ч и более без риска гипотензии
- органо-протективная способность
- метаболическая нейтральность
- широкий диапазон применения с учетом сопутствующей патологии

Заключение

Таким образом, сегодня в арсенале врачей терапевтического профиля, кардиологов, нефрологов есть надежный, прошедший многолетнюю апробацию оригинальный препарат амлодипина (Норваск®) для назначения больным АГ в сочетании с различными сопутствующими заболеваниями.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Авторы выражают искреннюю благодарность Виноградовой Н.Н., к.м.н., старшему медицинскому советнику и Лысенко М.А, младшему медицинскому советнику представительства Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи Корпорейшн» США, за помощь в подготовке статьи.

Литература

1. Toal C. B., Meredith P.A., Elliott H.L. Long-acting dihydropyridine calcium-channel blockers and sympathetic nervous system activity in hypertension: A literature review comparing amlodipine and nifedipine GITS. *Blood Pressure* 2012; 21 (Suppl 1): 3–10
2. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, for the 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
3. Dolan EA, Stanton AVB, Parker KH, et al. on behalf of the ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – ASCOT substudy. *J Hypertens* 2009; 27: 876–85.
4. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al.; on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of b-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 469–80.
5. Staessen J.A., Birkenha W.H. VALUE: to the heart of the matter. *J Hypertens* 2004; 22(8):1431–1434.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
7. Nissen SE, Tuzcu EM, 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;292:2217–26.
8. The CAFE investigators, for the ASCOT investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes principal results of the conduit artery evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
9. Hiltunen TP, Suonsyrjä T, Hannila-Handelberg T, et al. Predictors of Antihypertensive Drug Responses: Initial Data from a Placebo-Controlled, Randomized, Cross-Over Study With Four Antihypertensive Drugs (The GENRES Study). *AJH* 2007; 20:311–318.
10. Chazova I.E., Karpov Y.A., Vighorchik A.V. on behalf of research group. Efficacy and safety of amlodipine and valsartan single pill combination in treatment of arterial hypertension in real life practice: results of the Russian observational study EXTRA. *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (2): 18–26. Russian (Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Вигдорчик А.В. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. *Системные Гипертонии* 2010; (2): 18–26).
11. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the regression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. REVENT Investigators. *Circulation* 2000;102:1503–10.
12. Nissen SE, Tuzcu EM, 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;292:2217–26.
13. Hernández R, Carvajal AR, Armas-de Hernandez MJ et al. Effects of amlodipine on platelet aggregation and blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1993;15(2):304–13.
14. Morgan T, Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5(1): 53–7.

Поступила: 31.01.2013

Принята в печать: 11.02.2013