

М.В. ЛЕОНОВА, д.м.н., профессор

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМЛОДИПИНА

ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются наиболее распространенными в мире, фармакотерапия которых представляется актуальной для большинства больных в течение длительного периода времени, порой пожизненно. Главной целью фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний является предотвращение развития осложнений и смертности. Поэтому кардиоваскулярные препараты должны иметь высокую и доказанную эффективность и безопасность в достижении долгосрочного прогноза.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, клиническая фармакология, амлодипин, Норваск

Несмотря на большое количество и разнообразие кардиоваскулярных препаратов, амлодипин – Норваск® (амлодипина безилат, «Пфайзер») занимает значительное место в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. К настоящему времени благодаря большому числу различных исследований существенно дополнилось понимание механизмов действия и клинических эффектов препарата, к которым относятся его плеiotропные эффекты, имеющие важное значение в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармакодинамика амлодипина. Амлодипин является представителем большого класса блокаторов кальциевых каналов (антагонистов кальция), объединенного одинаковым механизмом действия, но разнородного по химической структуре (дигидропиридины, фенилалкиламины, бензотиазепины) и фармакологическим эффектам. Амлодипин относится к дигидропиридинам 3-го поколения и обладает наиболее универсальным механизмом действия в области кальциевых каналов клеточных мембран. Несмотря на общий механизм действия антагонистов кальция – блокирование медленных кальциевых каналов L-типа в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и кардиомиоцитах, амлодипин имеет преимущества по воздействию на кальциевые каналы и связывается не только с дигидропиридиновыми местами связывания («рецепторами»), но и «рецепторами», чувствительными к другим недигидропиридиновым антагонистам кальция [1]. Кроме того, амлодипин имеет более длительную связь с кальциевыми каналами и высвобождается замедленно из мест связывания с «рецепторами» [1]. Такие фармакологические свойства обуславливают различия по силе и продолжительности действия амлодипина в сравнении с другими препаратами данного класса, что клинически проявляется более выраженной гипотензивной эффективностью.

Амлодипин характеризуется высоким коэффициентом вазоселективности (коэффициент селективности сосуда/миокард), поэтому его главным фармакодинамическим эффектом является вазодилатация периферических и коронарных артерий и отсутствие клинически значимого кардиодепрессивного эффекта (табл. 1). Нейрогуморальная активация выражена незначительно ввиду медленного развития вазодилатирующего эффекта, а при длительном его применении достоверного увеличения ЧСС не наблюдается.

Фармакокинетика амлодипина. С позиции клинической фармакокинетики амлодипин при приеме внутрь проявляет наиболее высокую и стабильную биодоступность среди всех антагонистов кальция (биодоступность составляет 65%), характеризуется медленной скоростью достижения пика концентрации в плазме крови (через 6–12 ч) и максимальным периодом полувыведения ($T_{1/2}$ около 40 ч), что обеспечивает стабильность плазменной концентрации при однократном приеме в сутки на протяжении более 24 ч. По этим важным фармакокинетическим характеристикам амлодипин превосходит все другие препараты 2-го и 3-го поколения, включая лекарственные формы с модифицированным высвобождением.

Благодаря описанным выше особенностям фармакологических и фармакокинетических свойств амлодипин показывает наименьшие эквивалентные дозы для достижения гипотензивного эффекта в сравнении с другими антагонистами кальция.

Как показывают фармакокинетические/фармакодинамические исследования, для антагонистов кальция имеет место сильная корреляционная связь между гипотензивным эффектом и плазменной концентрацией, что свидетельствует об их прямом вазодилатирующем действии [2]. Именно поэтому стабильность гипотензивного эффекта антагонистов кальция в течение суток зависит от стабильности уровня их плазменной концентрации, и отсутствие достаточной остаточ-

ной концентрации в конце междозового интервала может быть причиной недостаточной эффективности в ночное время и ранние утренние часы. Вместе с тем тяжесть осложнений АГ связана как раз с недостаточным ночным снижением АД у больных, а утренний подъем АД является причиной высокой частоты развития инсультов и инфарктов. По данным Bainbridge A.D. и соавт., остаточная концентрация через 24 ч после приема 5 мг амлодипина составляет 67%, что свидетельствует о высокой стабильности концентрации последнего на протяжении суток [3].

Плейотропные эффекты амлодипина. Особое значение имеет изучение плейотропных эффектов Норваска: 1) взаимодействие амлодипина с холестерином и супероксидами; 2) регулирующее действие амлодипина на продукцию NO и дисфункцию эндотелия; 3) воздействие амлодипина на пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) и внеклеточного матрикса [4].

Наиболее важным клиническим проявлением плейотропного действия амлодипина (Норваск) является антиатерогенный эффект: влияние на воспаление, пролиферацию ГМК и внеклеточного матрикса, апоптоз клеток эндотелия [5]. Антиатерогенный эффект препарата связан прежде всего с высокой липофильностью и положительным зарядом молекулы, что обеспечивает возможность вступать в прочное физико-химическое взаимодействие с фосфолипидами клеточных мембран. В результате концентрация амлодипина в мембранах клеток в 10 000 раз выше, чем во внеклеточном пространстве, что обеспечивает длительное взаимодействие с кальциевыми каналами клеточных мембран, прежде всего ГМК [4]. Высокая концентрация амлодипина в мембранах уменьшает агрегацию ЛПНП с мембранными липидами клеток, что предотвращает неблагоприятное воздействие холестерина на структуру и функции мембран, развитие дисфункции эндотелия и деструктивного воспаления, ассоциируемые с атеросклерозом [6]. В экспериментальных условиях высоколипофильный амлодипин ингибировал перекисидацию липидов в низкой концентрации (10 ммоль/л) и вне взаимодействия с кальциевыми каналами [7]. В этом проявляется антиоксидантное действие амлодипина, участвующего в атеропротективном эффекте. Доказательство антиатерогенного эффекта амлодипина нашло подтверждение в исследованиях *in vivo*, а в последующем – в крупных клинических исследованиях (КИ).

Другое клинически значимое проявление плейотропного действия амлодипина, которое активно изучается в послед-

нее время, – улучшение вазодилатирующей функции эндотелия. Было установлено, что несмотря на отсутствие в клетках эндотелия кальциевых каналов L-типа, механизм воздействия амлодипина на эндотелий происходит через регуляцию секреции NO и восстановление баланса между АТФ и NO, который нарушается при включении холестерина в эндотелий. Так, амлодипин, в отличие от других антагонистов кальция – нифедипина и верапамила, способствует отщеплению эндотелиальной NO-синтазы от кавеолина клеточных мембран, образующегося при перегрузке клеток холестерином, и

■ Фармакологические свойства амлодипина обуславливают различия по силе и продолжительности его действия в сравнении с другими препаратами данного класса, что клинически выражается его большей гипотензивной эффективностью

это происходит без изменения концентрации внутриклеточного кальция и участия кальмодулина. В результате потенцируется активность NO-синтазы как непосредственно амлодипином, так и другими важными агонистами – брадикинином и сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) [8]. Таким образом, подтверждается и механизм взаимодействия между амлодипином и локальной кининовой системой сосудов [9]. Причем данный триггерный эффект амлодипина в каолин-зависимом механизме активации NO-синтазы реализуется независимо от других важных плейотропных эффектов – предотвращения образования супероксида и ингибирования эндотелиального ангиотензинпревращающего фермента и, так же как и другие плейотропные эффекты, объясняется высокой степенью липофильности препарата, в несколько раз превосходящей таковую у других антагонистов кальция 1–2 поколений.

Как известно, амлодипин представляет собой рацемическую смесь S- и R-изомеров, при этом S-изомер является фармакологически активным блокатором L-типа кальциевых каналов [10]. Долгое время считалось, что R-изомер амлодипина не взаимодействует с кальциевыми каналами и поэтому не обладает фармакологической активностью. Однако в исследовании X.-P. Zhang было установлено, что именно R-изомер отвечает за высвобождение NO, тогда как S-изомер такой активностью вовсе не обладает [11]. Именно восстановление продукции NO в эндотелии сосудов лежит в основе увеличения доставки кислорода миокарду.

Уточнение механизмов влияния амлодипина на высвобождение NO имеет важное значение для обоснования возможностей комбинации с другими препаратами, модулирующими продукцию NO (статины, ингибито-

Таблица 1. Сравнительная фармакодинамика амлодипина

Эффекты	Амлодипин	Нифедипин	Дилтиазем	Верапамил
Частота сердечных сокращений	↑/0	↑	↓	↓
Синусовый узел	0	0	↓	↓↓
Атриовентрикулярный узел	0	0	↓	↓
Сократимость миокарда	↓/0	↓/0	↓	↓↓
Вазодилатация	↑↑	↑↑	↑	↑
Коронарный кровоток	↑	↑	↑	↑
Нейрогуморальная активация	↑/0	↑	↑	↑

рами АПФ). Так, статины способствуют активации эндотелиальной NO-синтазы, и амлодипин действует синергично, стимулируя продукцию NO. Амлодипин и ингибиторы АПФ приводят к наибольшему NO-зависимому снижению недостатка в кислороде в миокарде у экспериментальных животных, леченных статинами [12]. Синергизм NO-зависимых механизмов действия амлодипина и ингибиторов АПФ объясняется эффектом блокирования деградации кининов ингибиторами АПФ и стимуляцией амлодипином образования кининов через калликреиновый путь [8].

В условиях атерогенеза ГМК могут быть вовлечены в пролиферацию, секрецию матриксного компонента и формирование неинтимы. ГМК содержат большое число кальциевых каналов, что определяет их высокую чувствительность к антагонистам кальция. Антагонисты кальция благодаря поддержанию гомеостаза внутриклеточного кальция способны влиять на пролиферацию и миграцию ГМК, что также является частью антиатерогенного эффекта [13]. Так, амлодипин *in vitro* является мощным ингибитором пролиферации и миграции ГМК сосудов; данный механизм может быть связан с влиянием на экспрессию генов роста, поддерживающих баланс факторов пролиферации [14], а также с модулированием активности металлопротеиназ [15].

Таким образом, для амлодипина (Норваск®) имеются доказательства благоприятного влияния на исходы у боль-

ных с АГ и ИБС, достижение которых не может быть объяснено только гипотензивным эффектом препарата. Показано, что Норваск® имеет ряд плейотропных эффектов, которые не связаны с гипотензивным действием и опосредуются не только через кальциевые каналы, особенно это относится к влиянию на дисфункцию эндотелия и антиатерогенному действию препарата, в реализации которых участвуют оба изомера – S- и R-изомер амлодипина.

Клиническая эффективность при различных заболеваниях. Амлодипин является одним из наиболее активно изучаемых кардиоваскулярных препаратов в КИ (табл. 2). В крупных КИ у пациентов с АГ и ИБС амлодипин (Норваск®) доказал благоприятное влияние на частоту исходов и прогноз, а также наличие антиатеросклеротического эффекта, подтвержденного у больных с коронарным и каротидным атеросклерозом.

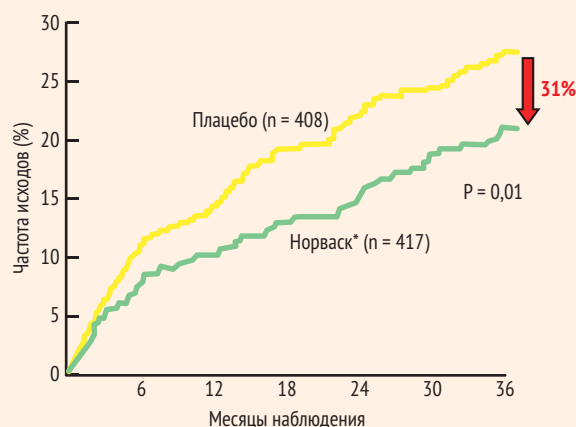
Первым крупным проспективным клиническим исследованием антиатеросклеротического действия амлодипина (Норваск®) стало исследование PREVENT [16]. В течение 36 мес. у 825 больных ИБС и ангиографически подтвержденным атеросклеротическим стенозом коронарных артерий (диаметр стеноза $\geq 30\%$) оценивалась динамика коронарного и каротидного атеросклероза и мониторировались все случаи смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости. У пациентов, получавших амлодипин, имело место достоверное

Таблица 2. Результаты крупных КИ, в которых изучался амлодипин (Норваск®)

Название клинического исследования	Цель и конечные точки	Характеристика исследования	Основные результаты
TOMHS	Сравнение 5 классов ГП; гипотензивный эффект, влияние на ГЛЖ	902 больных с АГ, 4,4 года; сравнение с иАПФ, БАБ, Д, АБ	Степень снижения ДАД 12,2 мм рт. ст., уменьшение массы миокарда 11,5%, приверженность пациентов 83%
ALLHAT	Сравнение 4 классов ГП; частота нефатального ОИМ и смерти от ИБС	33 357 больных с АГ, 5 лет; сравнение с иАПФ, Д, АБ	Амлодипин не повышал риск ОИМ, смертности и других СС-исходов
VALUE	Сравнение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности	15 245 больных с АГ, 6 лет; сравнение валсартана и амлодипина	Амлодипин снижал риск ОИМ на 19%, не повышал риск смертности и других исходов
PREVENT	Изучение влияния амлодипина ТИМ каротидных артерий	825 больных с ИБС, 3 года; плацебо-контроль	Амлодипин снижал риск смерти и СС-осложнений (на 18%), вызывал регресс ТИМ каротидных сосудов
CAPARES	Влияние амлодипина на частоту рестенозов после коронарной ангиопластики	635 больных с ИБС, 4 мес.; плацебо-контроль	Амлодипин снижал риск СС-осложнений и реваскуляризации на 49%, не влиял на частоту рестенозов
CAMELOT-NORMALISE	Влияние ГП на сердечно-сосудистые исходы у больных ИБС	1 991 больной с ИБС, 2 года; сравнение амлодипина с эналаприлом	Амлодипин снижал риск СС-осложнений на 31%, риск реваскуляризации на 27%; достоверно уменьшал размер объема атером в коронарных сосудах
PRAISE I-II	Изучение влияния на смертность у больных с ХСН	1 153 и 1 652 больных NYHA III–IV, 1,5 года	Амлодипин не повышает риск смерти и госпитализаций при тяжелой ХСН
ACCOMPLISH	Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на фоне комбинированной терапии	11 508 больных с ИСАГ, 3 года; амлодипин + беназеприл в сравнении с беназеприл + ГХТ	Амлодипин + беназеприл снижали риск СС-исходов на 20%
ASCOT	Сравнение частоты нефатального ОИМ и смерти от ИБС	19 342 больных с АГ, 5 лет; амлодипин + периндоприл в сравнении с ателололом + Д	Амлодипин + периндоприл снижали риск ОИМ и смерти от ИБС на 10%, а в комбинации с аторвастатином на 48%

Примечание. ГП – гипотензивный препарат. ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка. иАПФ – ингибитор АПФ. БАБ – β -адреноблокатор. АБ – α -адреноблокатор. Д – тиазидный диуретик. ОИМ – острый инфаркт миокарда. ТИМ – толщина интима-медиа. СС – сердечно-сосудистый.

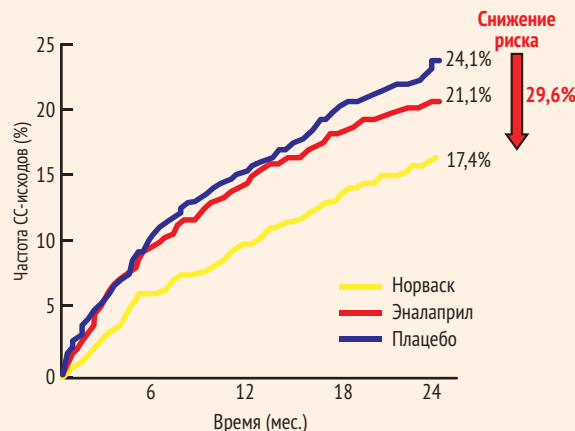
Рисунок 1. Сравнение частоты неблагоприятных СС-исходов (все основные сосудистые осложнения и вмешательства на сосудах) у больных ИБС в исследовании PREVENT



замедление прогрессирования атеросклеротического процесса в каротидных артериях. Толщина интима-медиа (ТИМ) сонных артерий, по данным ультразвукографии, уменьшилась за 3 года в среднем на 0,033 мм, тогда как в группе плацебо наблюдалось увеличение ее толщины на 0,0126 мм ($p = 0,007$). Различий в динамике стенозирования коронарных артерий в обеих группах больных через 3 года наблюдения не было: сохранялась тенденция дальнейшего уменьшения просвета сосудов на 0,095 и 0,084 мм при применении амлодипина и плацебо соответственно. Антиатерогенный эффект амлодипина сопровождался достоверным снижением частоты всех кардиоваскулярных осложнений, включая фатальные и нефатальные случаи острого инфаркта миокарда (ОИМ) и инсульта (1,0% против 2,3% в группе плацебо, $p = 0,01$). Кроме того, лечение амлодипином способствовало уменьшению частоты госпитализаций в связи с развитием нестабильной стенокардии и застойной сердечной недостаточности (ЗСН): общее число таких госпитализаций составило 4,9% в группе амлодипина против 7,2% в группе плацебо ($p = 0,01$). В основном это различие было связано со значимым снижением частоты случаев нестабильной стенокардии при приеме амлодипина (4,8% против 6,9%). Терапия амлодипином (Норваском®) приводила и к уменьшению потребности в реваскуляризации (4,5% против 7,0% в группе плацебо). Разница в суммарной частоте СС-исходов между группами составила 31% к концу наблюдения (рис. 1) [16].

Доказательства отдаленной эффективности амлодипина (Норваска®) и влияния на прогноз у пациентов с ИБС и нормальным уровнем АД были получены в многоцентровом исследовании CAMELOT [17]. В исследование был включен 1 991 больной от 32 до 82 лет с доказанной ИБС, имеющий уровень ДАД < 100 мм рт. ст. (средний уровень 129/78 мм рт. ст.), получающий базисную терапию (предшествующая терапия антагонистами кальция и ингибиторами АПФ отменялась за 2–6 нед.). Ангиографическим критерием включения в исследование было наличие 1 и более участков стеноза коронарной артерии >20% (но не более 50%). Больные были рандомизиро-

Рисунок 2. Сравнение частоты неблагоприятных СС-исходов у больных ИБС с нормальным уровнем АД при использовании антигипертензивных препаратов (по результатам исследования CAMELOT/NORMALISE)



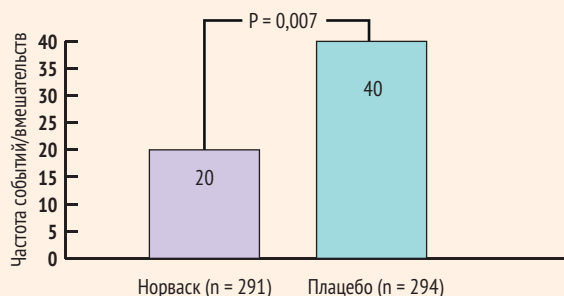
ваны в 3 группы для получения амлодипина 5–10 мг/сут, эналаприла 10–20 мг/сут или плацебо в дополнение к базисной терапии; длительность наблюдения составила 2 года. Первичной конечной точкой исследования была общая частота любых неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ОИМ, обострение стенокардии, реваскуляризация, госпитализация в связи со стенокардией или ХСН, инсульт или ТИА, возникновение заболевания периферических сосудов), ангиографическим исходом – динамика размера атеромы в коронарных артериях. В группе амлодипина отмечалось дополнительное снижение АД (на 5/3 мм рт. ст.) и относительного риска неблагоприятных СС-исходов на 30% в сравнении с плацебо (рис. 2). Несмотря на сопоставимый гипотензивный эффект в группе эналаприла (снижение АД на 5/2 мм рт. ст.), снижение относительного риска наступления первичной конечной точки составило лишь 15,3% (н. д. в сравнении с плацебо). Сравнение частоты достижения первичной конечной точки в группах амлодипина и эналаприла показало дополнительное снижение относительного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при применении амлодипина на 19%. При анализе составляющих первичной конечной точки наиболее частыми исходами были реваскуляризация и госпитализация в связи со стенокардией, относительный риск которых в группе амлодипина уменьшился на 27,4 и 42,2% соответственно. В группе эналаприла частота развития отдельных исходов, составляющих первичную конечную точку, была ниже, чем в группе плацебо, однако степень снижения не достигала статистической значимости. При анализе динамики атеросклеротического процесса в коронарных сосудах было отмечено прогрессирование стеноза, но в группе амлодипина оно было наименьшим – на 0,5% против 0,8% и 1,3% в группах эналаприла и плацебо, причем наиболее значимое замедление прогрессирования атеросклероза в группе амлодипина наблюдалось у пациентов с высоким уровнем САД.

Результаты исследования CAMELOT демонстрируют преимущества АК амлодипина (Норваска®) перед ингибитором

АПФ эналаприлом при лечении пациентов с ИБС и АГ, что обусловлено наличием у амлодипина комплексного антиангинального, антиишемического и антиатеросклеротического действия.

В исследовании CAPARES, посвященном влиянию амлодипина (Норваска®) на частоту рестенозов у 635 пациентов с ИБС, которым осуществлялась коронароангиопластика, использовались ангиографические (уменьшение диаметра просвета сосуда и частота рестеноза) и клинические (общая смертность и СС-исходы) конечные точки [18]. По данным повторных ангиографий, после 4-х мес. лечения различий в диаметре просвета сосудов и частоте рестенозов между группами не наблюдалось (28,1% в группе амлодипина и 28,4% в группе плацебо). Однако несмотря на отсутствие различий в динамике коронарного атеросклероза между группами у пациентов, получавших Норваск®, наблюдались достоверные положительные клинические эффекты: снижение частоты неблагоприятных СС-исходов на 5,1% ($p < 0,05$) и повторных реваскуляризаций на 4,2% ($p = 0,02$) (рис. 3), а частота в повторной ангиопластике была на 59% реже ($p = 0,011$), чем в группе плацебо.

Рисунок 3. Сравнение частоты основных нежелательных СС-исходов у пациентов с ИБС, перенесших ангиопластику, по результатам исследования CAPARES



Важное значение получили исследования безопасности амлодипина в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН). Изучение проводилось в двух крупных исследованиях – PRAISE-1 (1996 г.) и PRAISE-2 (2001 г.) [19]. В исследовании PRAISE-1 ($n = 1\,153$) пациентам с тяжелой ХСН III–IV ф. к. NYHA и ФВ $< 30\%$ гетерогенной этиологии (ишемической и неишемической) добавляли амлодипин в дозах 5–10 мг/сут к обычной терапии; оценивали частоту комбинированной конечной точки – общую смертность и сердечно-сосудистую заболеваемость (госпитализации, ОИМ, аритмии). Через 33 мес. наблюдения в группе амлодипина достоверное снижение первичной комбинированной точки составило 9%, но достоверное снижение риска общей смертности – на 16% ($p = 0,07$) (рис. 4). Наиболее выраженное снижение риска неблагоприятных СС-исходов наблюдалось в подгруппе пациентов с неишемическим генезом ХСН (дилатационной кардиопатией) – 31% снижения риска комбинированной точки ($p = 0,04$) и 46% снижения риска общей

смертности ($p < 0,001$). В последующем исследовании PRAISE-2 ($n = 1\,652$) у той же категории пациентов с тяжелой ХСН (средняя ФВ составила 21%) также не было выявлено негативного влияния амлодипина на частоту смертельных исходов и заболеваемость, что позволило сделать вывод о безопасности его использования для лечения симптомов стенокардии или артериальной гипертензии при ХСН.

В трех крупных КИ оценивалась отдаленная эффективность амлодипина у пациентов с АГ высокого риска – ALLHAT, ACCOMPLISH и ASCOT.

В исследовании ALLHAT ($n = 33\,357$) изучалось влияние на исходы АГ амлодипина (Норваска®) с ингибитором АПФ лизиноприлом и тиазидоподобным диуретиком хлорталидоном. Первичной конечной точкой была суммарная частота развития ОИМ и смерти от ИБС; продолжительность лечения составила 8 лет [20]. Амлодипин показал сопоставимые результаты по частоте первичной конечной точки с препаратами сравнения ($OR = 0,98$), а также по частоте вторичных исходов (сердечно-сосудистой смертности, всех осложнений ИБС). Кроме того, относительный риск развития заболеваний периферических сосудов и инсультов в группе амлодипина был ниже, чем в группе лизиноприла. При проведении вторичного анализа почечных исходов в исследовании ALLHAT амлодипин не показал неблагоприятного влияния на функцию почек [21]. Так, частота развития терминальной ХПН в группе амлодипина составила 2,1 против 2,0% в группе лизиноприла и 1,8% в группе хлорталидона, а частота комбинированной точки (сумма терминальной ХПН и 50% снижения СКФ) – 2,8% ($p = 0,08$) против 3,3 и 3,2% соответственно в группах сравнения, при этом СКФ в конце лечения амлодипином была выше, чем в группах сравнения. Эти эффекты обеспечены гемодинамическими эффектами амлодипина и влиянием на почечные артерии и микроциркуляцию.

Таким образом, было доказано благоприятное влияние на прогноз и безопасность дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина у пациентов с АГ группы высокого риска.

В исследовании ACCOMPLISH ($n = 11\,506$) сравнивалась эффективность амлодипина в комбинации с беназеприлом

Рисунок 4. Влияние амлодипина на общую смертность у пациентов с ХСН в исследовании PRAISE-1

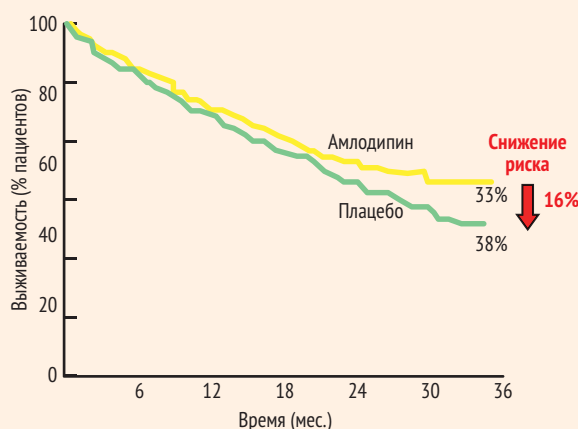
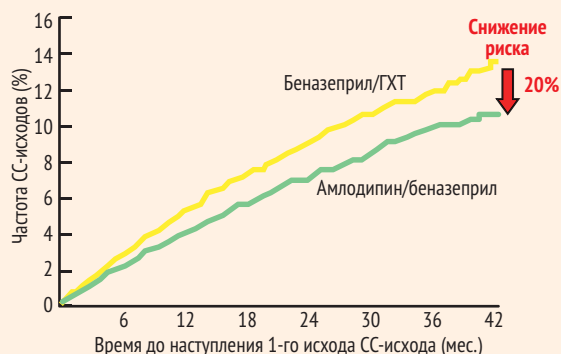


Рисунок 5. Сравнение частоты СС-исходов (СС-смертность, нефатальный ОИМ и инсульт, госпитализация по ИБС, реваскуляризация) у больных с АГ высокого риска в исследовании ACCOMPLISH



против комбинации беназеприла с гидрохлоротиазидом. Первичной конечной точкой была СС-смертность, нефатальный ОИМ и инсульт, госпитализация по ИБС, реваскуляризация [22]. Исследование продолжалось 36 мес. и было досрочно остановлено ввиду преимуществ группы лечения амлодипин/беназеприл: частота наступления первичной конечной точки составила 9,6 против 11,8% в группе сравнения ($OR = 0,80$ ($p < 0,001$)), сердечно-сосудистая смертность – 1,9 против 2,3% в группе сравнения ($OR = 0,80$, $p = 0,08$), а частота сердечно-сосудистых осложнений – 8,6 против 10,3% ($OR = 0,83$, $p = 0,002$) при отсутствии достоверных различий в степени снижения АД (рис. 5). Частота фатального и нефатального ОИМ и реваскуляризации также была достоверно меньшей в группе амлодипин/беназеприл ($OR = 0,78$; $p = 0,04$ и $OR = 0,86$; $p = 0,04$). Причем переносимость терапии амлодипин/беназеприл достоверно не отличалась от терапии без амлодипина.

В исследование ASCOT включали больных АГ в возрасте 40–79 лет, у которых имелись еще по крайней мере 3 сердечно-сосудистых фактора риска (гипертрофия левого желудочка, СД 2-го типа, перенесенный инсульт, мужской пол, возраст >55 лет, микроальбуминурия или протеинурия, отягощенный семейный анамнез) и сравнивали отдаленную эффективность двух схем комбинированной антигипертензивной терапии – амлодипин/периндоприл и атенолол/тиазид [23]. В гипотензивной части (ASCOT-BPLA, $n = 19\,257$) первичной конечной точкой было изучение частоты нефатального ОИМ и смерти от ИБС, исследование продолжалось 5,5 лет и было остановлено досрочно ввиду преимуществ терапии амлодипин/периндоприл. Несмотря на отсутствие достоверных различий и частоту наступления первичной конечной точки ($OR = 0,90$, $p = 0,10$), при анализе комбинированной точки (все СС-исходы и коронарные вмешательства) были получены достоверные преимущества в пользу терапии амлодипин/периндоприл – частота 14 против 17% в группе сравнения ($OR = 0,86$, $p < 0,0001$), а также снижение частоты сердечно-сосудистой смертности ($OR = 0,76$, $p = 0,001$) и общей смертности ($OR = 0,89$, $p = 0,024$).

В его гипوليцидемической части (ASCOT-LLA, $n = 10\,305$) пациентам с АГ и повышенным уровнем общего холестерина

(средний уровень 6,5 ммоль/л) к антигипертензивной терапии добавляли аторвастатин (Липримар®) [24]. Первичная конечная точка исследования была такой же, как суммарная частота нефатального ОИМ и смерти от ИБС; исследование также было досрочно завершено через 3,3 года ввиду преимуществ в группе лечения амлодипин/периндоприл/аторвастатин. Частота наступления первичной конечной точки была достоверно меньшей в группе амлодипина в сочетании с аторвастатином: 6 против 9,4% и снижение относительного риска достигло 36% ($p = 0,0005$) (рис. 6), причем результаты лечения не зависели от исходного уровня общего ХС. Таким образом, использование комбинации Норваск/Периндоприл/Липримар дает снижение риска развития фатального ОИМ и нефатальной ИБС на 48% по сравнению с комбинацией атенолол/тиазид/плацебо.

В субисследовании CAFE впервые был проведен анализ главных СС-исходов у 2 199 пациентов с АГ с позиции воздействия терапии на центральное давление [25]. Так, на фоне лечения в группах сравнения, несмотря на сопоставимую степень снижения САД на плечевой артерии (периферическое АД), отмечалось более выраженное снижение центрального аортального САД ($\Delta 4,3$ мм рт. ст., $p < 0,0001$) и центрального аортального пульсового АД ($\Delta 3,0$ мм рт. ст., $p < 0,0001$) в группе лечения амлодипином/периндоприлом к концу исследования (рис. 7). Даже несмотря на более низкое пульсовое АД на плечевой артерии у пациентов в группе атенолол/тиазид, центральное аортальное САД у них было более высоким как результат большей величины отраженной волны (индекс аугментации), попадающей в пролонгированную фазу отражения вследствие урежения ЧСС. Выявленные различия в динамике центрального аортального АД объяснялись разной скоростью пульсовой и отраженной волны в аорте на фоне жесткости сосудистой стенки. Снижение центрального аортального АД на фоне лечения амлодипином/периндоприлом ассоциировалось со снижением неблагоприятных коронарных и церебральных исходов в сравнении с терапией β -блокатором/диуретиком.

Рисунок 6. Сравнение частоты первичной конечной точки (ОИМ + смерти от ИБС) у больных с АГ высокого риска в исследовании ASCOT-LLA

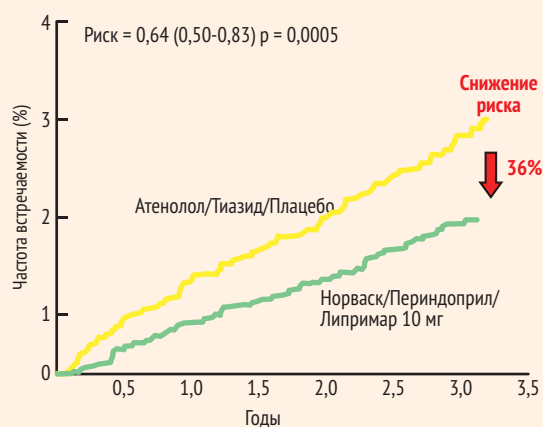
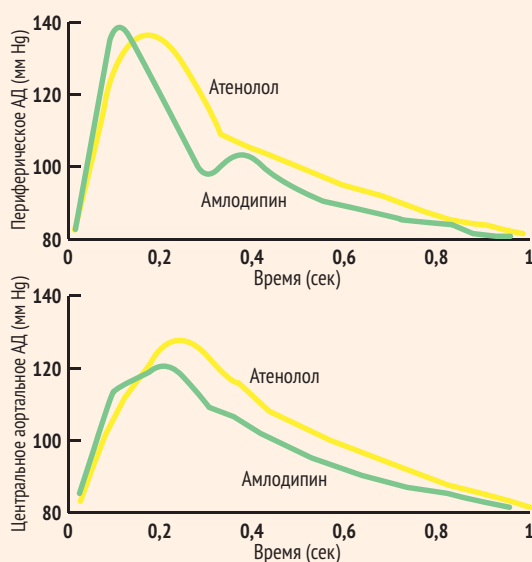


Рисунок 7. Влияние амлодипина на пульсовую волну периферического (плечевого) и центрального аортального АД в исследовании CAFÉ



Влияние антагонистов кальция, преимущественно дигидропиридинов, на жесткость сосудистой стенки, как и на атеросклеротический процесс, во многом объясняет их преимущества перед другими классами антигипертензивных препаратов в предупреждении развития инсультов у пациентов с АГ. Этот эффект был доказан в нескольких метаанализах последних лет. Так, в метаанализе Law M. (147 РКИ, $n = 464\,000$) антагонисты кальция показали снижение относительного риска инсульта на 9% в сравнении с другими классами препаратов [26]. В метаанализе Angeli F. (13 РКИ, $n = 103\,793$) снижение относительного риска инсульта на фоне терапии антагонистами кальция составило 10% ($p = 0,002$) [27]. Причем среди анализируемых в данных метаанализах КИ амлодипин занимает центральное место. В целом ряде крупных КИ амлодипин доказал преимущества перед препаратами сравнения в снижении частоты развития инсульта у больных с АГ и достоверное снижение относительного риска (табл. 3), что имеет высокую клиническую значимость.

Результаты церебропротективного эффекта амлодипина нашли отражение в одном из последних метаанализов

Wang J.G. (2007 г.) [28]. По данным метаанализа (7 РКИ, $n = 78\,323$), амлодипин показал достоверно более значимый протективный эффект против инсульта: в сравнении с плацебо снижение риска развития инсульта составило 27% ($OR = 0,63$, $p = 0,06$), в сравнении с другими антигипертензивными препаратами – 19% ($OR = 0,81$, $p < 0,0001$) и даже в сравнении с блокаторами рецепторов АТ амлодипин имел преимущество на 16% ($OR = 0,84$, $p = 0,02$).

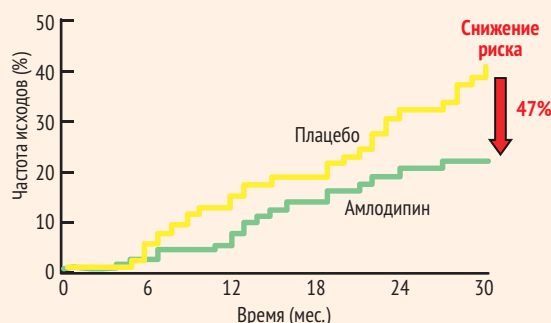
Эффективность антагонистов кальция в снижении частоты неблагоприятных исходов на фоне тяжелой ХПН продолжает изучаться на протяжении многих лет. В исследовании Terpe M. (2002) в группе больных с терминальной ХПН ($n = 188$), находящихся на гемодиализе, при изучении прогностических факторов влияния на смертность было установлено, что фармакотерапия антагонистами кальция ($n = 74$, 82% были представлены дигидропиридинами длительного действия) является клинически значимым прогностическим фактором, уменьшающим смертность больных – $OR = 0,33$ ($p < 0,001$) [29]. В другом когортном наблюдательном исследовании у 3 716 больных с ТХПН, находящихся на диализе, половина которых получали антагонисты кальция (33% получали амлодипин), также было установлено снижение риска наступления неблагоприятных исходов: общей смертности – на 21% ($OR = 0,79$, $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смертности – на 26% ($OR = 0,74$, $p = 0,004$) и на 32% в группе больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в отличие от ингибиторов АПФ и β -блокаторов [30]. В специальном многоцентровом проспективном рандомизированном КИ у 251 пациента с ТХПН и АГ, находящихся на диализе, изучалось влияние амлодипина на смертность [31]. Амлодипин в дозе 10 мг/сут добавлялся к стандартной терапии больных, включавшей ингибиторы АПФ и β -блокаторы. Наблюдение продолжалось 30 мес. (среднее 19 мес.), первичной конечной точкой была общая смертность, вторичной – комбинированная точка, включающая общую смертность и СС-исходы. Общая смертность наблюдалась реже в группе амлодипина (12 против 17% в группе плацебо) и снижение риска составило 35% ($OR = 0,65$, $p = 0,19$), но статистически значимое различие было получено по вторичной комбинированной точке исследования – частота исходов была реже в группе амлодипина (15 против 25% в группе плацебо) и снижение риска достигло 47% ($OR = 0,53$, $p = 0,03$) (рис. 8). Причем проведен анализ частоты исходов в подгруппе пациентов, которым

Таблица 3. Влияние амлодипина (Норваск®) на риск развития инсульта у пациентов с АГ

Название клинического исследования	Характ. и число пациентов	Длительность клинического исследования, лет	Группа сравнения	Относительный риск
ALLHAT	АГ высокий СС-риск; $N = 9\,048$	4,9	Ингибитор АПФ	18% * снижения
ALLHAT	АГ высокий СС-риск; $N = 9\,048$	4,9	Тиазидный диуретик	6% снижения
VALUE	АГ высокий СС-риск; $N = 7\,596$	4,2	Валсартан	19% * снижения
ACCOMPLISH	АГ высокий СС-риск; $N = 5\,744$	1,5	Беназеприл/тиазид	16% снижения
ASCOT-BPLA	АГ высокий СС-риск; $N = 9\,639$	5,5	Атенолол/тиазид	23% * снижения
ASCOT-LLA	АГ высокий СС-риск; $N = 5\,168$	3,3	Атенолол/тиазид	27% * снижения

* Статистически достоверные различия.

Рисунок 8. Сравнение частоты вторичной комбинированной точки (общая смертность + СС-исходы) в исследовании у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе



в исследовании были отменены антагонисты кальция ($n = 91$): 42 больных попали в группу амлодипина и 49 – в группу плацебо, а частота исходов составила 12 и 31% соответственно ($OR = 0,39$, $p = 0,04$). Наряду с дополнительным гипотензивным эффектом наличие протективного эффекта на макрососудистые осложнения у амлодипина было объяснением полученных результатов.

Совсем недавно был опубликован новый метаанализ Lee S.-A. (2014), в котором анализировались исходы в группе пациентов, получавших амлодипин по 7 РКИ ($n = 87\ 257$). Убедительно было доказано, что применение амлодипина сопровождается статистически значимым снижением риска общей смертности на 5% и всех сердечно-сосудистых исходов на 10% в сравнении с другими классами кардиоваскулярных средств, включая блокаторы РААС (табл. 4) [32]. Наиболее выраженный протективный эффект амлодипина показан против развития инсульта (снижение риска составило 16%), а также против риска развития инфаркта миокарда (снижение риска составило 9%).

Таблица 4. Влияние амлодипина на риск развития неблагоприятных исходов в сравнении с другими препаратами

Исходы	Относительный риск (ОР)	Дополнение
Общая смертность	0,95 ($p = 0,01$)	ОР = 0,97 против блокаторов РААС
СС-смертность	0,93 (p н.д.)	ОР = 0,98 против блокаторов РААС
Все СС-исходы	0,90 ($p = 0,02$)	ОР = 0,95 против блокаторов РААС
Инсульт	0,84 ($p < 0,00001$)	ОР = 0,83 против блокаторов РААС ($p = 0,0002$)
ОИМ	0,91 ($p = 0,03$)	ОР = 0,88 против блокаторов РААС
ХСН	1,14 ($p = 0,08$)	ОР = 1,19 против блокаторов РААС ($p = 0,02$)

Таким образом, амлодипин (Норваск®) обладает уникальными свойствами универсального блокатора медленных кальциевых каналов и плейотропными сосудистыми эффектами. Особенности фармакокинетики амлодипина с большим периодом полувыведения обеспечивают удобство приема при длительном лечении. Благодаря многочисленным крупным КИ эффективность и безопасность амлодипина в прогнозе различных сердечно-сосудистых заболеваний доказана; главное клиническое значение имеет доказанный антиатерогенный эффект и возможность регресса имеющихся атеросклеротических изменений и жесткости сосудов. Гемодинамические эффекты амлодипина сочетаются с улучшением кровоснабжения и микроциркуляции жизненно важных органов (в частности, головного мозга и почек), что позволяет применять амлодипин при различных сопутствующих заболеваниях и осложнениях. Кроме того, амлодипин не имеет негативных лекарственных взаимодействий, а показывает синергизм с препаратами других классов и сочетается при комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.



ЛИТЕРАТУРА

1. Naylor WG. Amlodipine. Berlin: Springer-Verlag, 1993.
2. Donnelly R, Meredith PA, Miller SHK et al. Pharmacodynamic modeling of the antihypertensive response to amlodipine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1993, 54: 303-10.
3. Bainbridge AD, Herlihy PA, Meredith PA, Elliott HL. A comparative assessment of amlodipine and felodipine ER: pharmacokinetic and pharmacodynamic in incites. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1993, 45: 425-30.
4. Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel Vascular Biology of Third-Generation L-Type Calcium Channel Antagonists: Ancillary Actions of Amlodipine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2003, 23: 2155-63.
5. Hernandez RH, Armas-Hernandez MJ, Zafar HI, Armas-Padilla MC. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am. J. Therap.*, 2003, 10: 409-14.
6. Phillips JE, Mason RP. Inhibition of oxidized LDL aggregation with a charged calcium antagonist amlodipine: role of electrostatic interactions. *Atherosclerosis*, 2003, 168: 239-44.
7. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1999, 31: 275-81.
8. Batova S, DeWever J, Godfraind T et al. The calcium channel blocker amlodipine promotes the unclamping of eNOS from caveolin in endothelial cells. *Cardiovascular Research*, 2006, 71: 478-85.
9. Zhang X-P, Xu X, Nasjletti A, Hintze TH. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2000, 35: 195-202.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.