

АМЛОДИПИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ФОКУС НА АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА

Ю.М. Лопатин*

Волгоградский государственный медицинский университет. 400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
Волгоградский областной кардиологический центр. 400008 Волгоград, Горная Поляна

Амлодипин в лечении больных ишемической болезнью сердца: фокус на антиатеросклеротические свойства препарата

Ю.М. Лопатин*

Волгоградский государственный медицинский университет. 400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
Волгоградский областной кардиологический центр. 400008 Волгоград, Горная Поляна

Обсуждаются антиатеросклеротические свойства дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина у больных ишемической болезнью сердца. Анализируются результаты рандомизированных клинических исследований PREVENT (2000), CAPARES (2000), CAMELOT (2004) и ENCORE II (2009).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антагонисты кальция, амлодипин.

РФК 2010;6(1):77-83

Amlodipine in treatment of patients with coronary artery disease: focus on antiatherosclerotic properties

Yu.M. Lopatin*

Volgograd State Medical University. pl. Pavshih Bortsov 1, 400131 Volgograd, Russia
Volgograd Regional Cardiology Center. Gornaya Polyana, Volgograd 400008, Russia

Author discusses antiatherosclerotic effects of dihydropyridine calcium channel blocker, amlodipine, in patients with coronary artery disease. Results of randomized clinical trials PREVENT (2000), CAPARES (2000), CAMELOT (2004) and ENCORE II (2009) are analyzed.

Key words: coronary artery disease, calcium channel blockers, amlodipine.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):77-83

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lopatin@sprint-v.com.ru

Введение

Амлодипин — по классификации Т. Тоуа—Ока и W.G. Nayler [1], дигидропиридиновый антагонист кальция третьего поколения — по праву занимает лидирующие позиции среди представителей данного класса лекарственных средств. Препарат выделяется своими фармакологическими характеристиками, например такими, как высокая биодоступность (64-90%), длительный период полувыведения (35-50 часов) и большая продолжительность действия (72 часа). Это позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. При приеме внутрь амлодипин медленно и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, пища не оказывает влияния на скорость и степень всасывания препарата. В сыворотке 95-98% дозы препарата связываются с белками плазмы. Максимальная концентрация амлодипина в крови достигается через 6-12 часов после его приема. Амлодипин подвергается интенсивному метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов, при этом элиминация препарата имеет двухфазный характер. Период полувыведения ам-

лодипина у взрослых составляет 30-50 часов. Длительность действия препарата обусловлена его медленным высвобождением из связи с рецепторами. Амлодипин характеризует высокая тканевая селективность (блокирование медленных кальциевых каналов L-типа и снижение внутриклеточной гиперкальциемии), действие препарата в 80 раз больше выражено в отношении гладкомышечных клеток сосудов в сравнении с кардиомиоцитами. Это определяет снижение общего периферического сосудистого сопротивления и отсутствие влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость. При приеме амлодипина не развиваются отрицательные метаболические эффекты, поэтому препарат может с успехом применяться у больных сахарным диабетом и подагрой. Амлодипин эффективен и при наличии сопутствующей бронхиальной астмы.

Данные клинических исследований

Примечательно, что амлодипин оказался одним из наиболее часто изучаемых в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) дигидропиридиновых антагонистов кальция. Полученные в РКИ результаты оказали существенное влияние на формирование современных рекомендаций по ведению пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Так, после заверше-

Сведения об авторах:

Лопатин Юрий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФУВ ВГМУ, заведующий отделом ишемической болезни сердца Волгоградского областного кардиологического центра

ния таких крупных РКИ, как ALLHAT (n=33357) [2], VALUE (n=15245) [3], ASCOT-BPLA (n=19257) [4], ACCOMPLISH (n=11506) [5] и ряда других, были не просто определены клинические ситуации, в которых целесообразен выбор антагонистов кальция для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ), а выделены приоритеты в выборе рациональных комбинаций антигипертензивных средств. Действительно, именно дигидропиридиновые антагонисты кальция наиболее часто рекомендуются для формирования предпочтительных комбинаций в лечении общей популяции больных АГ [6, 7], и эта позиция во многом связана с результатами РКИ, в которых применялся амлодипин.

Амлодипин обладает значительным антиангинальным (антиишемическим) действием и широко используется при лечении стабильной стенокардии, а также вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала). При приеме 1 раз в сутки амлодипин сохраняет свой антиангинальный (антиишемический) эффект на протяжении более 24 часов, длительная терапия препаратом характеризуется хорошей переносимостью. По своей антиангинальной (антиишемической) эффективности амлодипин не уступает β -блокаторам и другим антагонистам кальция. Однако в отличие от недигидропиридиновых антагонистов кальция верапамила и дилтиазема препарат можно комбинировать с β -блокаторами, что позволяет значительно усилить эффект антиангинальной терапии. Так, в РКИ CAPE II [8] было показано, что амлодипин и дилтиазем в режиме монотерапии оказывают одинаковый антиишемический эффект (через 24 часа без приема препаратов общее время нагрузки все-таки было достоверно выше в группе амлодипина). Добавление второго антиангинального средства вызывало закономерное усиление антиишемического эффекта, однако по такому параметру, как время до развития приступа стенокардии при проведении нагрузочного теста, комбинация амлодипина и атенолола достоверно превосходила сочетание дилтиазема и изосорбид-5-мононитрата.

Итак, благоприятные фармакодинамические и фармакокинетические свойства амлодипина обуславливают широкое применение препарата в реальной клинической практике в качестве антигипертензивного и антиангинального средства. Однако принято считать, что для больных ИБС помимо антигипертензивного и антиангинального действия амлодипина очень важную роль играет еще одно позитивное свойство препарата – способность оказывать антиатеросклеротический эффект.

Антиатеросклеротический эффект антагонистов кальция

Гипотеза о потенциальной возможности антагонистов кальция оказывать антиатеросклеротический эф-

фект возникла тогда, когда стало ясно, что многие клеточные и воспалительные процессы формирования атеросклероза развиваются при нарушении гомеостаза кальция [9]. Это позволило выдвинуть предположение о том, что антагонисты кальция смогут замедлить прогрессирование ИБС вне зависимости от их гемодинамического действия [10, 11]. В 90-х годах прошлого века были выполнены РКИ [12-14], в которых было изучено влияние дигидропиридиновых антагонистов кальция (никардипина, нифедипина и исрадипина) на развитие атеросклеротического процесса в коронарных артериях у больных ИБС (в качестве контроля использовалась коронарная ангиография). Оказалось, что эти препараты достоверно снижают частоту развития новых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях без существенного влияния на уже существующие атеросклеротические поражения артерий (одновременно было отмечено снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо).

В качестве объяснения полученных результатов была предложена гипотеза возможной активации нейрогуморальных систем в ответ на гемодинамические эффекты этих короткодействующих антагонистов кальция. В свою очередь, внимание было обращено на длительно действующие антагонисты кальция как препараты с более предпочтительными фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками, что должно определить более выраженное антиатеросклеротическое действие [15].

В настоящее время получены убедительные экспериментальные данные, свидетельствующие об отчетливых антиатеросклеротических эффектах амлодипина (как уже указывалось выше, длительно действующего препарата с отличными фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками). Установлено, что амлодипин обладает антиоксидантной активностью [16-18], ремоделирующим действием на мембраны клеток гладкой мускулатуры сосудов [19, 20]. Кроме того, он способен подавлять пролиферацию, миграцию клеток гладкой мускулатуры сосудов [20, 21] и апоптоз эндотелиальных клеток [22], увеличивать продукцию оксида азота эндотелиальными клетками [17], модулировать экспрессию гена [23], а также подавлять экспрессию металлопротеиназ матрикса [24]. Все эти механизмы обеспечивают позитивный результат в отношении стабилизации атеросклеротических бляшек и сосудистого ремоделирования у больных ИБС (а значит, и позволяют снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной категории пациентов).

Рассмотрим более подробно результаты тех рандомизированных клинических испытаний, в которых целенаправленно изучалось антиатеросклеротическое

действие дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина.

Амлодипин и атеросклероз: PREVENT

Первым РКИ, посвященным данной проблеме, стало многоцентровое плацебо контролируемое исследование PREVENT [25]. Целью последнего явилась проверка гипотезы о возможности амлодипина замедлять прогрессирование коронарного атеросклероза у больных ИБС. В исследование включены 825 больных ИБС с атеросклеротическим стенозом коронарных артерий, подтвержденным результатами количественной коронарной ангиографии (диаметр стеноза $\geq 30\%$). Начальная доза амлодипина составила 5 мг и при хорошей переносимости увеличивалась до 10 мг препарата в сутки. Длительность наблюдения составила 36 месяцев. В качестве первичной конечной точки были выбраны изменения среднего минимального диаметра сегмента коронарной артерии с исходным диаметром стеноза 30%. В этом же исследовании проверялась возможность амлодипина уменьшать выраженность атеросклероза сонных артерий (измерение при помощи ультразвукографии в В-режиме толщины интима-медиа – ТИМ). Кроме того, в РКИ PREVENT анализировалась и частота развития таких клинических исходов, как смерть по всем причинам, а также основные фатальные и нефатальные сосудистые события и процедуры.

Через 36 месяцев наблюдения было установлено, что среднее снижение минимального диаметра стенозов коронарных артерий оказалось одинаковым в группах плацебо и амлодипина, соответственно, 0,084 мм и 0,095 мм ($p=0,38$). В свою очередь, у пациентов, получавших амлодипин, ТИМ сонных артерий достоверно уменьшилась на 0,0126 мм, в то время как в группе плацебо этот показатель увеличился на 0,033 мм ($p=0,007$) (рис. 1). Расчетное 3-летнее изменение сегмента

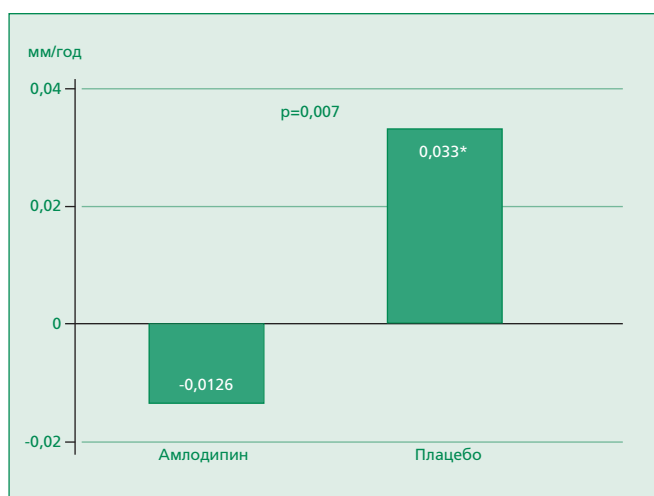


Рисунок 1. Влияние амлодипина на толщину интима-медиа сонных артерий (оригинальный рисунок по данным исследования [25])

общей сонной артерии составило +0,011 мм увеличения в группе плацебо против -0,046 мм уменьшения у пациентов, принимавших амлодипин (95% доверительный интервал – ДИ различий 0,090 – -0,024 мм).

Амлодипин не оказывал влияния на смертность по всем причинам, частота встречаемости комбинированного показателя (фатальные и нефатальные коронарные и цереброваскулярные события) составила 23 случая в группе амлодипина и 28 случаев в группе плацебо (отношение рисков – ОР 0,82, 95% ДИ 0,47-1,42). Амлодипин снижал частоту госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности и нестабильной стенокардии (61 в группе амлодипина против 88 у пациентов, получавших плацебо, ОР 0,65, ДИ 0,47-0,91) (рис. 2). Различия в основном были связаны с уменьшением частоты встречаемости нестабильной стенокардии (60 против 85 случаев в группе плацебо, ОР 0,67, ДИ 0,48-0,93). Кроме того, терапия больных ИБС амлодипином приводила к снижению потребности в реваскуляризации миокарда (53 случая в группе амлодипина против 86 в группе плацебо, ОР=0,57, ДИ 0,41-0,81).

Позже, в рамках ретроспективного анализа РКИ PREVENT [26] была проведена повторная оценка влияния амлодипина на прогрессирование и/или регрессирование коронарного атеросклероза у 696 пациентов с ИБС и атеросклеротическим поражением коронарных артерий, подтвержденным результатами количественной коронарной ангиографии (с ≥ 1 участком поражения с диаметрами стеноза $\geq 30\%$ и 5%-20%, соответственно). Было установлено, что прогрессирование коронарного атеросклероза напрямую зависит от исходного диаметра минимального просвета артерии. Так, у больных ИБС с более низкими исходными значениями минимального диаметра (более тяжелое поражение сосуда) отмечалось регрессирование коронарного атеросклероза. Причем у пациентов с исходным диаметром стеноза $> 70\%$ терапия амлодипином вызывала более выраженное регрессирование атеросклероза по сравнению с плацебо ($p<0,0001$).

У 634 больных ИБС, принимавших участие в РКИ PREVENT, было также проведено сравнение предиктивного значения маркера оксидативного стресса (малонового диальдегида), маркеров воспаления и других факторов риска в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [27]. Было установлено, что наиболее высокие значения малонового диальдегида плазмы крови (измеряемого по содержанию реактивных субстанций тиобарбитуровой кислоты) выступают в роли независимого предиктора и ассоциируются с наиболее высоким относительным риском основных сосудистых событий – 3,30 (95% ДИ 1,47-7,42; $p<0,038$), нефатальных сосудистых со-

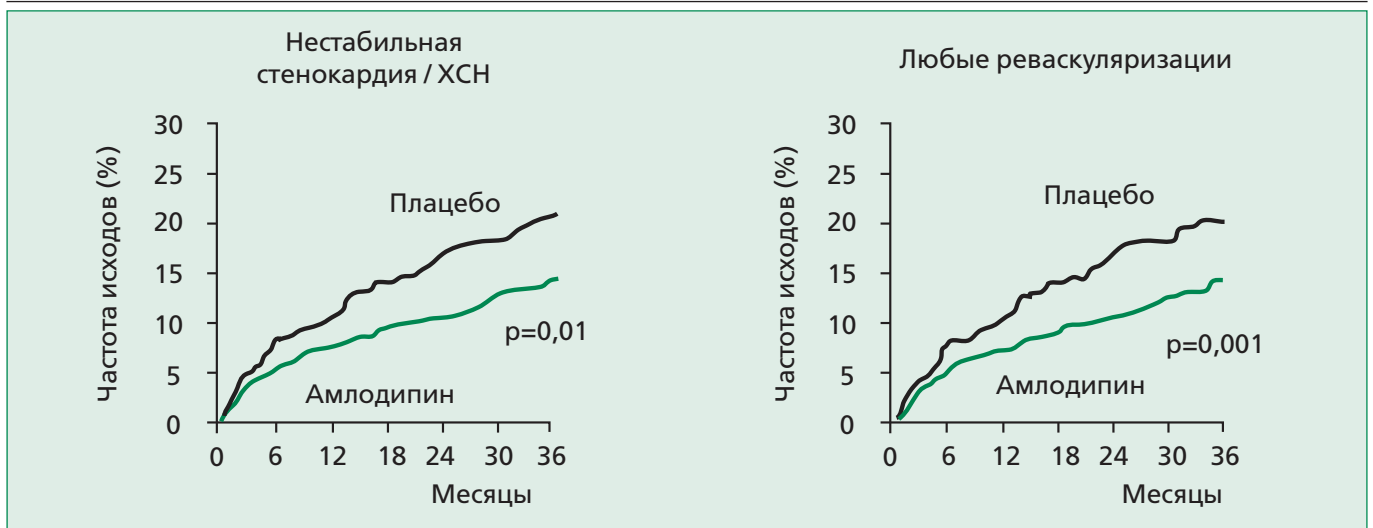


Рисунок 2. Госпитализации по поводу нестабильной стенокардии/хронической сердечной недостаточности и потребность в реваскуляризации в РКИ PREVENT (по [25], с изменениями)

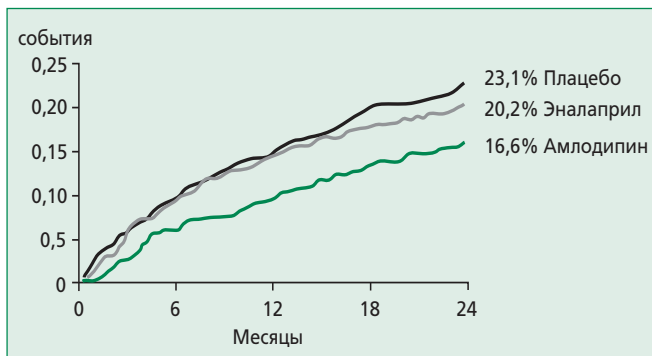


Рисунок 3. Частота развития первичной конечной точки в РКИ CAMELOT (по [31], с изменениями)

бытий — 4,10 (95% ДИ 2,55-6,60; $p<0,0001$) и вмешательств на артериях — 3,84 (95% ДИ 2,56-5,76; $p<0,0001$). Заметим, что в другом анализе РКИ PREVENT [28] было показано, что и гидроперекиси липидов плазмы также могут выступать в роли предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов ИБС. Так, наиболее высокая квартиль гидроперекиси липидов ассоциировалась с повышением относительного риска нефатальных сосудистых событий — 3,24 (95% ДИ 1,86-5,65; $p<0,0001$), вмешательств на сосудах — 1,80 (95% ДИ 1,13-2,88; $p<0,014$) и всех сосудистых событий и процедур — 2,23 (95% ДИ 1,44-3,44; $p<0,0003$). Исходный уровень гидроперекиси липидов плазмы коррелировал с уровнем растворимых внутриклеточных молекул адгезии ($p<0,001$), реактивных субстанций тиобарбитуровой кислоты ($p<0,001$) средним процентом изменений стеноза (для сегментов с сужением $> 50\%$ ($p<0,048$)). Примечательно, что терапия больных ИБС дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином ассоциировалась со снижением частоты развития сердеч-

но-сосудистых событий и уменьшением уровня гидроперекиси липидов плазмы (по сравнению с плацебо).

Амлодипин и атеросклероз: CAPARES

В контексте полученных в РКИ PREVENT [25-28] результатов интересно проанализировать данные еще одного исследования — РКИ CAPARES [29], в котором также изучался дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин. Целью этого проспективного двойного слепого РКИ стала оценка влияния амлодипина на частоту рестенозов и клинических событий у больных ИБС. Пациентам со стабильной стенокардией ($n=635$) выполнено чрескожное коронарное вмешательство — транслюминальная коронарная ангиопластика. Терапия амлодипином (начальная суточная доза — 5 мг с последующим ее повышением до 10 мг) начиналась за две недели до процедуры и продолжалась четыре месяца. Первичной конечной точкой в РКИ CAPARES [29] было уменьшение диаметра просвета сосуда (оцениваемое количественной коронарной ангиографией). Также была проанализирована частота таких событий, как смерть от всех причин, инфаркт миокарда, повторные транслюминальные коронарные ангиопластики и коронарные шунтирования.

Исходно минимальный диаметр просвета был сопоставимым в группах амлодипина и плацебо — соответственно, $0,92\pm0,35$ мм и $0,92\pm0,40$ мм ($p=0,95$). Непосредственно после процедуры транслюминальной коронарной ангиопластики минимальный диаметр просвета сосуда составил $1,82\pm0,37$ мм (группа амлодипина) против $1,79\pm0,34$ ($p=0,40$), а в конце исследования он равнялся, соответственно, $1,52\pm0,57$ мм и $1,50\pm0,59$ мм ($p=0,71$). Среднее уменьшение диаметра просвета через 4 месяца лечения составило $0,30\pm0,45$ мм в группе амлодипина и $0,29\pm0,49$ мм у больных, получавших плацебо ($p=0,84$). Частота ре-

стенозов также оказалась одинаковой в двух изучаемых группах больных ИБС: 29,7% у пациентов, принимавших амлодипин, и 29,9% — в группе плацебо ($p=0,97$).

Примечательно, что в противоположность ангиографическим показателям, частота клинических исходов была достоверно ниже в группе амлодипина. Комбинация таких клинических событий, как смерть, инфаркт миокарда или повторные реваскуляризации, встречалась в 9,4% случаев у больных, получавших амлодипин, против 14,5% случаев в группе плацебо (ОР 0,65, 95% ДИ 0,43-0,99, $p=0,049$). Необходимость в повторных транслюминальных коронарных ангиопластиках составила 3,1% в группе амлодипина и 7,3% в группе плацебо (ОР 0,45, 95% ДИ 0,22-0,91, $p=0,02$). В двух сравниваемых группах пациентов ИБС смертность равнялась 0,3% (группа амлодипина) и 0,6% (группа плацебо), $p=0,62$. Авторы исследования CAPARES [29], проводя сопоставление полученных результатов с данными РКИ PREVENT [25], а именно определяя различия в клинических и ангиографических исходах, отметили ограниченные возможности количественной ангиографии (в качестве основного ограничения рассматриваются малые размеры области коронарной артерии, подвергаемой анализу).

Разработка метода внутрисосудистого ультразвукового исследования позволила значительно расширить возможности оценки атеросклеротического процесса в коронарных артериях, в том числе и при проведении рандомизированных клинических испытаний. С. Berry и соавт. [30], проведя сравнение возможностей количественной коронарной ангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования в оценке прогрессирования коронарного атеросклероза, пришли к заключению, что при выполнении этих двух методов исследования полученные параметры достаточно хорошо коррелируют друг с другом. Вместе с тем, имеет место достаточно слабая корреляционная связь между выраженностью коронарного атеросклероза (по данным количественной коронарной ангиографии) и объемом атеромы (по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования), такая же степень корреляции наблюдается и между изменениями просвета артерии и объемом атеромы.

Антагонисты кальция и атеросклероз: CAMELOT и ENCORE II

Обратимся к результатам двух РКИ — CAMELOT [31] и ENCORE II [32], в которых антиатеросклеротические эффекты дигидропиридиновых антагонистов кальция (амлодипина и нифедипина) у больных ИБС оценивались с помощью метода внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий.

Целью первого из них — многоцентрового двойно-

го слепого РКИ CAMELOT [31] — стало сравнение влияния амлодипина и эналаприла против плацебо на частоту развития сердечно-сосудистых событий у больных ИБС. В исследование был включен 1991 пациент с ангиографическими доказательствами наличия ИБС (более 20% стеноза коронарной артерии, по данным коронарной ангиографии) и уровнем диастолического АД менее 100 мм рт.ст. У 274 пациентов ИБС выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование для оценки динамики прогрессирования коронарного атеросклероза (в рамках дополнительного исследования). Пациенты были рандомизированы на прием амлодипина (5–10 мг/сут), эналаприла (10–20 мг/сут) или плацебо, длительность наблюдения составила 2 года. Базисная терапия включала бета-блокаторы (>70%), диуретики (>30%), ацетилсалициловую кислоту (95%) и статины (>80%). В качестве первичной конечной точки было выбрано сочетание таких неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, как сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, обострение стенокардии, реваскуляризация, госпитализация в связи со стенокардией или хронической сердечной недостаточностью, инсульт или транзиторная ишемическая атака и новые случаи заболевания периферических артерий. Для дополнительного исследования с применением внутрисосудистого ультразвукового исследования конечной точкой был обозначен процент изменения объема атеромы в сравниваемых сегментах коронарной артерии (через 24 месяца лечения по сравнению с исходными значениями).

Исходно уровень АД у больных ИБС составил в среднем 129/78 мм рт.ст., в процессе проводимого лечения он повысился в группе плацебо на 0,7/0,6 мм рт.ст. и снизился на 4,8/2,5 мм рт.ст. (группа амлодипина) и на 4,9/2,4 мм рт.ст. (группа эналаприла), $p<0,001$ (для двух последних групп по сравнению с плацебо). В процессе проводимого лечения было отмечено, что анализируемые сердечно-сосудистые события наблюдались у 151 (23,1%) больного ИБС в группе плацебо, у 100 (16,6%) пациентов, принимавших амлодипин, ОР 0,69, 95% ДИ, 0,54-0,88, $P=0,003$ и у 136 (20,2%) больных в группе эналаприла (ОР 0,85; 95% ДИ, 0,67-1,07) (рис. 3). Достоверных отличий по частоте развития первичной конечной точки между группами пациентов ИБС, получавших амлодипин и эналаприл, обнаружено не было (ОР, 0,81; 95% ДИ, 0,63 – 1,04, $P=0,01$).

По данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, по сравнению с исходным состоянием было обнаружено достоверное прогрессирование атеросклеротического процесса в коронарных артериях у больных ИБС, получавших плацебо ($p<0,001$), тенденция к прогрессированию у пациентов, принимав-

ших эналаприл ($p=0,08$) и отсутствие прогрессирования процесса в группе амлодипина ($p=0,31$). Примечательно, что у больных ИБС с уровнем АД выше среднего амлодипин обеспечивал достоверное замедление увеличения объема атеромы ($0,2\%$ [$3,9\%$]) по сравнению с плацебо ($2,3\%$ [$4,7\%$]), $p=0,02$. Коэффициент корреляции между величинами снижения АД и показателями прогрессирования атеросклероза коронарных артерий составил $0,19$, $p=0,07$.

В качестве ограничений авторы РКИ CAMELOT [31] выделили среднее, по меркам исследований, количество включенных пациентов с ИБС ($n=1991$), а также использование комбинированной конечной точки, в состав которой входило достаточно большое число показателей. Тем не менее, авторы пришли к заключению, что у больных ИБС с нормальным уровнем АД терапия амлодипином снижает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Кроме того, для амлодипина были получены доказательства способности замедлять прогрессирование атеросклеротического процесса в коронарных артериях.

Целью РКИ ENCORE II [32] стало изучение влияния дигидропиридинового антагониста кальция нифедипина ГИТС ($30-60$ мг/сут) на эндотелиальную вазомоторную функцию коронарных артерий и размер атеросклеротических бляшек у пациентов со стабильной ИБС. В исследование были включены 454 пациента с атеросклерозом левой коронарной артерии (с величиной стеноза сегмента артерии $\leq 40\%$) и отсутствием вазодилатации коронарной артерии в ответ на инфузию ацетилхолина. Длительность терапии препаратом колебалась от 18 до 24 месяцев (в среднем 622 дня). Исходно уровень АД в двух сравниваемых группах больных ИБС (нифедипина ГИТС и плацебо) составил $133/77$ и $132/78$ мм рт.ст. Было установлено, что нифедипин ГИТС по сравнению с плацебо обеспечил снижение систолического АД (на $5,8$ мм рт.ст., 95% ДИ - $10,4 - 1,2$, $p=0,014$), диастолического АД (на $2,1$ мм рт.ст., 95% ДИ - $4,7-0,5$, $p=0,109$), общего холестерина (на $3,8$ мг/дл, 95% ДИ - $14,2-6,6$, $p=0,472$) холестерина липопротеидов низкой плотности (на $4,8$ мг/дл, 95% ДИ - $13,3-3,7$, $p=0,233$) и повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности на $3,6$ мг/дл, 95% ДИ - $0,2-7,0$, $p=0,040$). Нифедипин ГИТС снижал вазоконстрикторный ответ сегмента коронарной артерии на введение ацетилхолина на $6,3\%$ (95% ДИ $1,6-10,9$, $p=0,0088$). Вместе с тем, нифедипин ГИТС не оказывал существенного влияния на размеры атеросклеротической бляшки коронарной артерии. Так, общий объем атеромы коронарной артерии (исходно он

равнялся 157 мм³ и 140 мм³ в группах плацебо и нифедипина ГИТС, соответственно, $p=0,168$). После лечения общий объем атеромы уменьшился всего на $1,9\%$ и $1,0\%$ в группах плацебо и нифедипина ГИТС, соответственно.

Авторы РКИ ENCORE II [32] пришли к заключению о том, что коронарный атеросклероз является прогрессирующим по своей природе состоянием. Более того, они отметили позитивное действие изучаемого антагониста кальция на эндотелиальную функцию, но не на размер атеросклеротической бляшки коронарной артерии. Проводя сопоставление с результатами РКИ CAMELOT [31], эти авторы подчеркнули тот факт, что в клинических условиях антиатеросклеротические эффекты антагонистов кальция проявляются в меньшей степени, чем в экспериментальных исследованиях.

Заключение

В заключение необходимо отметить, что дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин занимает особое место среди других представителей данного класса лекарственных средств как препарат, тщательно изученный в многочисленных рандомизированных клинических испытаниях. Полученные в них результаты оказали свое влияние на формирование текущих рекомендаций по ведению пациентов АГ и ИБС. Исследования, направленные на изучение антиатеросклеротического действия амлодипина, представляют особый интерес. Они не только расширяют возможности применения препарата в реальной клинической практике, но и ставят вопросы совершенствования методических подходов к оценке атеросклеротического процесса, в том числе и при асимптомном течении заболевания.

В настоящее время в арсенале практикующего врача имеется большой выбор препаратов с международным непатентованным названием амлодипин. Одним из таких препаратов в России является Нормодипин® (производства компании Гедеон Рихтер). Исследования подтвердили полную терапевтическую эквивалентность Нормодипина и оригинального амлодипина при лечении больных артериальной гипертензией [33]. Высокая клиническая эффективность и безопасность препарата Нормодипин® подтверждены в других российских клинических исследованиях [34-37]. В настоящее время, по данным исследовательской компании КОМКОН-Фарма [38], Нормодипин® является самым назначаемым среди всех амлодипинов европейского производства.

Литература

1. Toyo-Oka T., Nayler W.G. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press.* 1996;5(4):206-8.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
3. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004;363(9426):2022-31.
4. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
5. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359(23):2417-28.
6. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 Приложение 2):1-32.
8. Deanfield J., Detry J., Sellier P. et al. Medical treatment of myocardial ischemia in coronary heart disease: Effect of drug regimen and irregular dosing in CAPE II trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(5):917-25.
9. Henry P.D. Atherosclerosis, calcium, and calcium antagonists. *Circulation* 1985;72(3):456-9.
10. Henry P.D. Antiperoxidative actions of calcium antagonists and atherogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18 Suppl 1:S6-S10.
11. Fleckenstein A., Frey M., Zorn J., Fleckenstein-Grün G. The role of calcium in the pathogenesis of experimental arteriosclerosis. *Trends Pharmacol Sci* 1987;8(12):496-501.
12. Waters D., Lesperance J., Francetich M. et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990;82(6):1940-53.
13. Lichtlen P.R., Hugenholtz P.G., Rafflenbeul W. et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet* 1990;335(8698):1109-13.
14. Borhani N.O., Mercuri M., Borhani P.A. et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276(10):785-91.
15. Mason R.P. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis* 2002;165(2):191-9.
16. Mason P.R., Moring J., Herbert L.G. An examination of the chemical and physical interactions of lipid soluble drugs with membranes in the heart and brain. In: Makriyannis A., Castagnoli N., editors. *New Methods in Drug Research*. Barcelona, Spain: J.R. Prous International Publishers; 1992.
17. Zhang X., Hintze T.H. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: an unexpected mechanism of action of a calcium channel-blocking agent. *Circulation* 1998;97(6):576-80.
18. Chen L., Haught W.H., Yang B. et al. Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanism of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(2):569-75.
19. Jørgensen B., Simonsen S., Endresen K. et al. Restenosis and clinical outcomes in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):592-9.
20. Tulenko T.N., Laury-Kleintop L., Walter M.F., Mason R.P. Cholesterol, calcium and atherosclerosis: Is there a role for calcium channel blockers in atheroprotection? *Int J Cardiol* 1997;62(Suppl 2):S55-S66.
21. McMurray H.F., Chahwala S. Amlodipine exerts a potent antimigrational effect on aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20 Suppl A:S54-S56.
22. Mason R.P. Cytoprotective properties of long-acting calcium channel blockers: new mechanism of action (abstract). *Am J Hypertension* 1998;11:245A.
23. Roth M., Eickelberg O., Kohler E. et al. Ca²⁺ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(11):5478-82.
24. Ikeda U., Hojo Y., Ueno S. et al. Amlodipine inhibits expression of matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor in human vascular endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35(6):887-90.
25. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102(13):1503-10.
26. Mancini G.B.J., Miller M.E., Evans G.W. et al. Post hoc analysis of coronary findings from the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of the Norvasc Trial (PREVENT). *Am J Cardiol* 2002;89(12):1414-6.
27. Walter M.F., Jacob R.F., Jeffers B. et al. Serum Levels of Thiobarbituric Acid Reactive Substances Predict Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease. A Longitudinal Analysis of the PREVENT Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(10):1996-2002.
28. Walter M.F., Jacob R.F., Björk R.E. et al. on behalf of the PREVENT Investigators. Circulating Lipid Hydroperoxides Predict Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The PREVENT Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(12):1196-1202.
29. Jørgensen B., Simonsen S., Endresen K. et al. Restenosis and Clinical Outcome in Patients Treated With Amlodipine After Angioplasty: Results From the Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):592-9.
30. Berry C., L'Allier P.L., Grégoire J. et al. Comparison of intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography for the assessment of coronary artery disease progression. *Circulation* 2007;115(14):1851-7.
31. Nissen S.E., Tuzcu 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(18):2217-25.
32. Lüscher Th.F., Pieper M., Tendera M. et al. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study. *Eur Heart J* 2009;30(13):1590-7.
33. Цинамдзгвишвили Б., Трапаидзе Д., Лоладзе Н., Рехвиашвили А. Сравнительная оценка влияния различных генериков амлодипина (Адипин, Нормодипин) и Норваска на эффективность контроля артериального давления. *Georgian Med News* 2008;(154):14-7.
34. Дзизинский А.А., Протасов К.В., Федоршина О.В. Динамика пульсового давления на фоне лечения амлодипином и карведилолом у больных артериальной гипертензией. *Лечащий врач* 2008;(6):108-10.
35. Кательницкая Л.И., Хаишева Л.А. Гендерные особенности клинического течения и лечения больных артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008;(1):76-80.
36. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Плотникова И.В. Состояние мозгового кровотока при гипертонических кризах и возможности его коррекции. *РМЖ* 2007;15(24):1801-4.
37. Давидович И.М., Блощинская И.А., Петричко Т.А. Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (Нормодипина). *РМЖ* 2003;11(4):197-200.
38. Исследование PrIndex (PRESCRIPTION INDEX - "Мониторинг назначений лекарственных препаратов врачами", апрель 2009, <http://www.comcon-2.ru/default.asp?trID=284>).

Поступила 27.01.2010
Принята в печать 30.01.2010