

Антагонисты кальция у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

А.А. Гарганеева

НИИ кардиологии СО РАМН. Томск, Россия

Calcium antagonists in patients with high cardiovascular risk

A.A. Garganeeva

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

В современной кардиологической практике остается актуальной проблема выбора оптимального антигипертензивного препарата у больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В этой связи заслуживают внимания антагонисты кальция (АК), доказавшие свою эффективность в значительном количестве завершенных, рандомизированных исследований и имеющие широкий спектр клинических ситуаций в пользу их применения. Однако, несмотря на высокую эффективность и безопасность, АК не достаточно широко используются российскими врачами в реальной клинической практике.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, высокий сердечно-сосудистый риск, антагонисты кальция.

The choice of optimal antihypertensive medications in patients with arterial hypertension (AH) and high cardiovascular risk remains one of the important problems in modern cardiology. Calcium antagonists (CA) have demonstrated their effectiveness in various clinical situations, according to numerous randomised clinical trials. However, despite their high effectiveness and safety, CA are still used relatively rarely in the real-world Russian clinical practice.

Key words: Arterial hypertension, high cardiovascular risk, calcium antagonists.

В этом году антагонисты кальция (АК) отмечают 45-летний юбилей — это возраст зрелости, накопленного опыта и больших перспектив. Началось все в 1959г, когда впервые был синтезирован изоптин. В 1962-1963 гг. обнаружены антигипертензивные и антиангинальные свойства этой группы лекарственных средств, а в 1964г известный физиолог Albrecht Fleckenstein охарактеризовал эту группу препаратов как “антагонисты кальция” [1].

В настоящее время АК получили большое распространение и популярность в клинической практике при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС), что обусловлено их высокой антигипертензивной эффективностью, органопротективными свойствами, метаболической нейтральностью, способностью влиять на прогноз больных высокого сердечно-сосудистого риска и хорошей переносимостью.

Согласно современному представлению ионы кальция (Ca^{2+}) являются универсальным вторичным мессенджером, опосредующим передачу

информации, обеспечивающей регуляцию клеточных функций во всех органах и тканях. При этом пусковым механизмом (триггером) эффекторных процессов в клетках выступает не сами ионы Ca^{2+} , а изменение их концентрации в цитоплазме клеток. Концентрация ионов Ca^{2+} в цитозоле модулируется рядом взаимосвязанных процессов: вход в клетку и выведение из клетки; вход в хранилища, в частности саркоплазматический ретикулум, и выведение из хранилищ; связывание с белками-активаторами (кальмодулин или тропонин С) и разобщение этих связей. Определенную роль в обеспечении входа ионов Ca^{2+} в клетку играет натрий-кальциевый обмен, однако основной путь входа Ca^{2+} — мембранные белки, функционирующие как Са-каналы. Важным модулятором кальциевых каналов является разность потенциалов между наружной и внутренней поверхностями мембраны [2-6].

Наиболее изучены механизмы модуляции Са-каналов под влиянием эндо- и экзогенных агонистов или антагонистов кальциевых каналов. Эта

© Гарганеева А.А., 2009
e-mail: aag@cardio.tsu.ru

[Гарганеева А.А. — руководитель отделения амбулаторной и профилактической кардиологии].

модуляция опосредуется через специфические рецепторы, расположенные вблизи Са-каналов. В частности, в результате β -адреностимуляции катехоламинами возникает агонистическая модуляция Са-каналов, приводящая к увеличению входного потока Ca^{2+} , повышению его концентрации в цитозоле. Напротив, стимуляция ацетилхолином M_2 -рецепторов (мускариновых) в конечном итоге приводит к уменьшению входа Ca^{2+} в клетки.

Синтетические АК по своей химической структуре весьма разнообразны. Различают соединения, относящиеся к следующим химическим группам: фенилалкиламины — верапамил, галлопамил, анипамил; дигидропиридины — наиболее многочисленная группа АК, используемых в клинической практике — нифедипин, нисолдипин, нитрендипин, фенигидин, исрадипин, нилвадипин, никардипин, нимодипин, фелодипин, амлодипин; бензотиазепины — фактически только один представитель, дилтиазем, нашел применение в клинике, другие представители находятся в стадии изучения; пиперазины (лидофлазин, циннаризин, флунаризин); хинаксолы (кароверин) [7].

АК — гетерогенная группа лекарств, различающихся не только по химической структуре, но и по селективности действия на различные отделы ССС, родству к различным подтипам Са-каналов и т. д. АК классифицируются по поколениям [8]. К первому поколению относятся “прообразы” современных препаратов, короткодействующие АК, II поколение представляет собой пролонгированные лекарственные формы препаратов, главным образом, I поколения. II поколение — это новые лекарственные вещества, и наконец, к препаратам III поколения принадлежат наиболее совершенные с точки зрения эффективности и безопасности препараты: амлодипин, лацидипин и лерканидипин. Сегодня амлодипин — самый популярный в мире и наиболее изученный с позиций доказательной медицины антигипертензивный препарат (АГП), который ежегодно принимают > 70 млн. больных [9,10].

В исследовании TOMHS (Treatment Of Mild Hypertension Study) была продемонстрирована практически одинаковая антигипертензивная активность разных групп лекарственных препаратов: диуретика (хлорталидон), β -адреноблокатора (β -АБ) (ацебутолол), АК (амлодипин), ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (эналаприл), антагониста α -адренорецепторов (доксазозин) [11]. Однако через 4 года лечения наибольший процент больных с целевым уровнем артериального давления (АД) был достигнут в группе пациентов, принимавших амлодипин, обеспечивая высокую приверженность лечению.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2008 существует широкий спектр клинических ситуаций в пользу применения АК [12].

Для дигидропиридиновых АК — изолированная систолическая гипертензия (ИСАГ), артериальная гипертензия (АГ) у пожилых, ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), атеросклероз сонных (СА) и коронарных артерий (КА). Для недигидропиридиновых (верапамил/дилтиазем) преимущественные показания к назначению АК — ИБС, атеросклероз СА, суправентрикулярные тахикардии.

Необходимо отметить очень важное обстоятельство — минимальное количество противопоказаний для использования данной группы лекарственных средств, а дигидропиридиновые АК — единственный класс АГП, вовсе не имеющий абсолютных противопоказаний.

Данное обстоятельство представляется чрезвычайно важным, т. к. по данным литературы смертность от нежелательных реакций на прием лекарственного средства занимает от четвертого до шестого места в структуре смертности госпитализированных пациентов [13].

В США до 140 тыс. человек погибают ежегодно в результате осложнений лекарственной терапии [14].

В структуре фармако-терапевтических групп лекарственных препаратов, вызвавших нежелательные реакции, средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) из 16 позиций занимают второе место [15].

Особенно важно это положение для лиц пожилого и старческого возрастов, т. к. лечение АГ у этой категории больных связано с определенными трудностями. Это обусловлено наличием множественной сопутствующей патологии, возрастными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, большим числом побочных эффектов. Вместе с тем, количество пациентов с АГ старших возрастных групп неуклонно растет. По данным экспертов ВОЗ к 2010г количество лиц > 50 лет по сравнению с 2000г увеличится вдвое и достигнет 1100 млн. человек (чел.), а известно, что с возрастом растет и распространенность ИСАГ. В возрасте 70-79 лет ИСАГ встречается в 6 раз чаще по сравнению с популяцией лиц 40-49 лет.

Наличие повышенных цифр АД, особенно систолического (САД), связано с риском ИБС, мозговых инсультов (МИ), сердечной (СН) и почечной недостаточности. Исследования последних лет: STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension), CASTEL (Cardiovascular Study in the Elderly), EWPHE (European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), STONE (Shanghai Trial Of Nifedipine in the Elderly), SHELL (Systolic Hypertension in the Elderly: Lacidipine

Long-term study), SYST-EUR (Systolic hypertension – Europe), MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults), с включением пожилых больных АГ убедительно показали, что на фоне традиционной АГТ в этой группе пациентов происходит заметное уменьшение риска развития МИ, инфарктов миокарда (ИМ), частоты возникновения аритмий и снижение сердечно-сосудистой смертности [16,17].

Результаты исследования SYST-EUR свидетельствуют о том, что АГТ нитрендипином (с добавлением при необходимости эналаприла и гидрохлоротиазида) у пожилых пациентов с АГ сопровождалась снижением частоты развития всех МИ на 42% ($p=0,003$), нефатальных МИ – на 44% ($p=0,007$), смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых событий, включая внезапную смерть (ВС), – на 26% ($p=0,03$). Нитрендипин снижал вероятность развития деменции на 50% по сравнению с плацебо [16].

По данным исследования STOP-Hypertension 2 с включением пожилых пациентов в возрасте 70–84 лет убедительно доказано, что все используемые антигипертензивные группы лекарственных средств – диуретики (Д), β -АБ, ИАПФ и АК – фелодипин и исрадипин, в равной степени снижали уровень АД, предупреждая сердечно-сосудистые осложнения (ССО) и смертность больных АГ.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ 2008, базирующимися на результатах завершенных, крупномасштабных исследований, АК, наряду с тиазидными Д (тД) и блокаторами рецепторов АТ₁ (БРА), при лечении ИСАГ в пожилом возрасте “являются наиболее эффективными”.

Цереброваскулярные заболевания – одна из самых актуальных медико-социальных проблем. В последние годы в литературе появилось такое понятие, как “инсультный парадокс”. Данные проспективных исследований, опубликованных после 1990-х годов, свидетельствуют о существенном преобладании МИ над частотой развития ИМ. На сегодняшний момент сохраняется 30% преобладание частоты МИ над частотой ИМ [18].

По смертности от МИ Россия занимает одно из первых мест в Европе. Острое нарушение мозгового кровообращения – вторая после ИБС причина смертности в мире. Социальная значимость МИ обусловлена тем, что данное патологическое состояние является одной из основных причин инвалидности. В течение года после МИ погибает ~ 1/3 пациентов, 22% становятся инвалидами и только 45% восстанавливают трудоспособность [19]. АГ, по мнению большинства исследователей, является одним из основных факторов риска (ФР) цереброваскулярных осложнений. В исследовании MRFIT (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure) показана взаимосвязь повышения АД, в большей степени САД, с вероятностью церебро-

васкулярных событий, прежде всего МИ [20]. В настоящее время не вызывает сомнений, что адекватная АГТ достоверно снижает риск развития МИ у лиц с АГ, в т.ч. с МИ в анамнезе. В последние годы завершён ряд крупномасштабных исследований, в которых убедительно доказана высокая эффективность современных АГП в плане снижения не только риска возникновения МИ, но также риска развития нарушений когнитивной функции – памяти, внимания, мышления, и деменции, как проявлений дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП).

Особое значение приобретает выявление ранних стадий гипертензивной ДЭП, предшествующих возникновению МИ и, возможно, являющихся обратимыми. Группой ученых под руководством проф. Мордовина В.Ф. 2004 получены уникальные данные, свидетельствующие о том, что даже при отсутствии очаговой неврологической симптоматики при АГ II степени (ст.) по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга можно обнаружить признаки гипертензивной ДЭП: в 66% случаев – фокальные повреждения белого вещества мозга, в 40% – перивентрикулярный отек, в 36,5% – расширение боковых желудочков мозга, а в 19% – лакунарные инфаркты, что сопровождается снижением церебральной перфузии и развитием когнитивных нарушений [21,22].

В настоящее время требования к АГП сводятся не только к эффективному контролю АД, но и к максимальному органопротективному действию, в данном случае церебропротективному, обеспечивающему полноценную защиту головного мозга.

В этой связи заслуживают внимания завершённые крупномасштабные исследования, в которых продемонстрирована высокая эффективность АК в снижении цереброваскулярных осложнений у пациентов с АГ.

В исследовании ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) добавление АК нифедипина GITS к обычной терапии ИБС значительно снижало число инвалидизирующих инсультов (на 22%), в большей степени это проявилось в группе больных ИБС, ассоциированной с АГ (на 33%) [23].

Церебропротективная эффективность АК, в данном случае дилтиазема, была подтверждена в исследовании NORDIL (Nordic Diltiazem Study) с участием > 10 тыс. больных АГ: через 5 лет наблюдения в группе больных, принимавших дилтиазем, частота МИ была достоверно ниже, чем в группе пациентов, лечившихся β -АБ и/или Д [24].

Наиболее масштабным явилось исследование ALLHAT, в которое были включены 42 418 пациентов с мягкой или умеренной АГ в возрасте > 55 лет (в среднем – 67 лет) с наличием ФР ССО: перенесенный ИМ или МИ, ГЛЖ, сахарный диабет 2 типа (СД-2), курение. В результате проведенного вторич-

ного, сравнительного анализа данных о влиянии амлодипина ($n=9048$) и лизиноприла ($n=9054$) на сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость было установлено, что риск развития МИ в группе лечения амлодипином был существенно ниже (на 23%) по сравнению с ИАПФ лизиноприлом [25,26].

Таким образом, исследования последних лет показали, что длительное использование АК пролонгированного действия существенно уменьшает вероятность ССО, в частности церебральных: развитие ишемического МИ, нарушений когнитивных функций и деменции [27-29].

Терапевтическое действие АК связано и с другим важным фармакологическим свойством. Клинические испытания подтвердили целесообразность применения АК с целью снижения риска развития ССО у больных АГ с ГЛЖ, являющейся независимым ФР развития СН, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и ВС [30].

По результатам международного исследования ATP-Survey (Angina Treatment Patterns), в котором участвовали 18 российских центров, ИБС продолжает оставаться одной из главных причин смертности населения в России. На ее долю приходится ~50% смертей при патологии ССС [31,32].

Согласно современным представлениям АГ, диагностируемая у 60% больных стенокардией, является основным ФР развития и прогрессирования ИБС.

Завершенные в последние годы клинические исследования существенно укрепили позиции АК в лечении больных ИБС. Пролонгированные дигидропиридиновые АК, в частности амлодипин, обладают выраженным коронаролитическим и, соответственно, антиангинальным эффектом вследствие высокой селективности в отношении гладкомышечных клеток артериол. Как свидетельствуют данные литературы пролонгированные АК достоверно снижают частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения [33,34]. Эффект амлодипина максимален у пациентов с выраженным коронаровасospастическим компонентом. Современные пролонгированные АК выгодно отличаются от более ранних АК отсутствием влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС), увеличение которой при физической нагрузке является одним из пусковых механизмов ишемии [35,36].

В международном исследовании CAPE (Circadian Anti-ischemia Program in Europe) было показано, что 8-недельная терапия амлодипином в дозе 5-10 мг/сут. значительно снижала частоту эпизодов ишемической депрессии сегмента ST согласно Холтеровскому мониторингованию, и уменьшала частоту приступов стенокардии — на 70%, обеспечивая достоверное увеличение физи-

ческой работоспособности на 75%. При этом частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений была сравнима с плацебо [37,38].

В исследовании CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) был включен 1991 больной ИБС с ангиографическими признаками стенозирования КА и нормальным уровнем АД. Всем больным на фоне оптимальной терапии был назначен амлодипин (10 мг/сут.), или эналаприл (20 мг/сут.), или плацебо. Через 2 года наблюдения амлодипин существенно снизил частоту ССО и смертности, превосходя эналаприл и плацебо [39].

В ряде исследований при сравнении антиишемической и антиангинальной эффективности АК с другими группами лекарственных препаратов, в частности, с пролонгированными нитратами и β -АБ были установлены явные преимущества АК в уменьшении продолжительности эпизодов ишемии, увеличении времени до возникновения депрессии сегмента ST и приступа стенокардии [40,41].

Существенный интерес представляет возможность АК влиять на обратимое развитие атеросклероза или замедлять темпы его прогрессирования [9]. Влияние АК, в первую очередь амлодипина, на прогрессирование атеросклероза убедительно продемонстрировано, как в субисследовании NORMALISE (The Norvasc for Reversal of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation), проводимого в рамках упомянутого клинического испытания CAMELOT, так и в ряде других исследований: PREVENT (Prospective Evaluation of dalteparin efficacy for prevention of VTE in immobilized patients Trial), ASCOT LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) [23,42-45].

Учитывая доказанный факт корреляционной взаимосвязи степени выраженности атеросклеротического поражения сосудов, в частности, утолщения комплекса интима-медиа СА, с частотой развития ИМ и МИ, даже незначительное снижение этого показателя обеспечивает положительное влияние на прогноз больных ССЗ.

Позиция в отношении применения АК при ИБС в Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2008 сформулирована следующим образом: “У больных стабильной стенокардией могут использоваться пролонгированные АК и β -АБ, ИАПФ, а также рациональные комбинации АГП”.

В свою очередь в Российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2008 в разделе “Медикаментозная терапия для купирования симптомов” указано, что

“Недигидропиридиновые АК используются вместо β -АБ в тех случаях, когда последние противопоказаны: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), выраженный атеросклероз периферических артерий нижних конечностей. При сочетании стабильной стенокардии и АГ показано применение пролонгированных дигидропиридиновых АК. При лечении вазоспастической стенокардии АК наиболее эффективны для устранения коронарospазма”.

В соответствии с отечественными рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2008 пролонгированные дигидропиридиновые АК являются препаратами выбора для купирования симптомов. Согласно Европейским рекомендациям 2006, эта группа лекарственных средств (высокий уровень доказанности А) должна использоваться в случае непереносимости или при слабом эффекте β -АБ [46,47].

Обладая одновременно антиангинальными и антигипертензивными свойствами, АК могут рассматриваться в качестве препаратов первого выбора при лечении ИБС, сочетающейся с АГ, которая, в свою очередь, является серьезным ФР развития коронарного атеросклероза.

В последние годы появилась серия публикаций о целесообразности использования АК у больных ИБС, подвергшихся реваскуляризации посредством транслюминальной коронаропластики и/или операции коронарного шунтирования [48, 49].

Особенно это актуально при использовании в качестве аутоотрансплантата артериальных шунтов, имеющих склонность к вазоспазму [50-52].

В этой связи заслуживает внимания анализ результатов рандомизированных, клинических исследований по применению АК с целью предупреждения периоперационных осложнений при аортокоронарном шунтировании и операциях на клапанах сердца. Проанализировано 41 исследование с участием 3327 пациентов. По данным мета-анализа АК в операционном и послеоперационном периодах уменьшали риск развития ИМ и ишемии миокарда [53].

Важными для практического врача являются и результаты двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования CAPARES (Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study), в котором оценивали влияние амлодипина на частоту рестенозов после коронарной ангиопластики по сравнению с плацебо. Полученные результаты однозначно свидетельствуют о высокой эффективности амлодипина в профилактике рестенозов [54].

Безопасность назначения АК III поколения больным с хронической СН доказана в ряде крупномасштабных, клинических исследований. В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) переносимость амлодипина и валсартана была сопоставимой. При этом амлодипин не уступил по эффективности БРА вал-

сартану в снижении риска развития СН у больных АГ с высоким риском развития ССО. Терапия на основе амлодипина оказалась более эффективной в отношении контроля за уровнем АД и снижения риска развития ИМ [55].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании PRAISE I (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study) оценивалось влияние амлодипина на прогноз больных с СН — с фракцией выброса $> 30\%$, ишемического и неишемического генеза. Была доказана высокая эффективность амлодипина у больных с СН неишемического генеза: общее количество ССО снизилось на 31%, а риск ВС — на 46% [56].

ХОБЛ является одной из важнейших проблем современной медицины. В России ХОБЛ занимает 4-5-е место среди всех причин смертности после ССЗ, СД и травм. По эпидемиологическим данным число больных ХОБЛ в стране может быть > 11 млн. чел. [57].

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является не дыхательная недостаточность как традиционно принято считать, а ССО. Сердечно-сосудистая патология обнаруживается не менее чем у 50% больных ХОБЛ. Наличие у пациента ХОБЛ повышает риск развития ССЗ в 2-3 раза [58-61].

Подходы к терапии больных с ассоциированными заболеваниями, в т.ч. ИБС, АГ и ХОБЛ, имеют некоторые особенности. Важно, чтобы антигипертензивные и антиангинальные средства не усиливали бронхообструкцию и не влияли на эффективность лекарственных препаратов, применяемых собственно для лечения ХОБЛ [62].

Основные группы АГП, в частности β -АБ, могут усиливать бронхоспазм, повышать гиперреактивность бронхов [63], ИАПФ в ряде случаев вызывают сухой кашель [60], а у пациентов с гиперкинетическим типом гемодинамики могут повышать давление в легочной артерии [64]. Д в сочетании с β_2 -агонистами и системными глюкокортикоидами могут способствовать развитию гипокалиемии и нарушать сердечный ритм.

АК — эффективные антигипертензивные и антиангинальные средства и, вместе с тем, снижают гиперреактивность бронхов, усиливают бронхолитический эффект β_2 -агонистов, уменьшают легочную гипертензию. АК, являясь периферическими вазодилататорами, более эффективны при наличии гипоксической периферической вазоконстрикции, как правило, имеющей место у больных ХОБЛ. Благоприятное действие длительного приема АК на легочную гемодинамику обусловлено, согласно одной точки зрения системной вазодилатацией, увеличением сердечного выброса и возникающим вследствие этого пассивным расширением легочных сосудов, согласно другой точки зрения, —

АК являются прямыми легочными вазодилататорами [65-67].

По результатам исследований АК (в частности, фелодипин) снижают общее легочное сопротивление на 39% и на 34% увеличивают доставку кислорода к тканям [68].

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2008, АК являются препаратами выбора для лечения АГ у пациентов с патологией легких [12,69].

АК — большая группа препаратов, которая заслуженно заняла одно из ведущих мест по частоте применения при лечении ССЗ.

АК, как было указано выше, являются гетерогенной группой современных, широко используемых в клинической практике антиангинальных, антиишемических и антигипертензивных средств с различным действием на сердечную мышцу, синусовый узел, атриовентрикулярную проводимость, коронарное и периферическое сопротивление. Все АК объединяет общая способность ингибировать транспорт кальция внутрь клеток, хотя конкретный механизм фармакологического действия может отличаться.

Широкий спектр влияния АК на ССС в целом, а также воздействие на различные органы-мишени позволяют клиницистам выбирать из значительного арсенала средств этого класса наиболее подходящие, патогенетически рациональные препараты в каждом конкретном клиническом случае.

Особое внимание привлекает препарат III поколения амлодипин, обладающий оптимальным фармакокинетическим профилем: высокой биодоступностью и селективностью в отношении гладкомышечных клеток артериол, продолжительным периодом полувыведения (35–50 ч). Эти характеристики обеспечивают стабильно высокий уровень концентрации амлодипина в плазме при однократном приеме в течение суток. Благодаря этим уникальным фармакокинетическим свойствам амлодипин обеспечивает более ровный суточный профиль АД, стабильный антиангинальный эффект. Особенно это важно в ранние предутренние часы, когда наиболее высока вероятность развития таких грозных ССО: МИ и ИМ. Принципиально важным для пациентов с ИБС является и то, что в отличие от АК I-II поколения амлодипин не увеличивает ЧСС [70].

По результатам мета-анализа, в котором оценивалась безопасность применения различных АК, показано, что у пациентов, лечившихся амлодипином, общая сердечно-сосудистая смертность, частота развития острого ИМ и прогрессирования ИБС была ниже аналогичных показателей других АК, в частности, нифедипина GITS [71].

В настоящее время подтвержден нейтральный метаболический профиль АК, отсутствие негатив-

ного влияния на липидный и углеводный обмены, что способствует предупреждению кардио- и цереброваскулярных осложнений и снижению вероятности развития новых случаев СД у больных с ФРС ССЗ [42,72-75].

Все большую актуальность в лечении пациентов с АГ приобретает комбинированная АГТ [72,76], которая обеспечивает усиление антигипертензивного эффекта, взаимное потенцирующее защитное действие на органы-мишени, нейтрализацию побочных эффектов используемых средств, в конечном счете, обеспечивая повышение приверженности больного лечению.

В этой связи АК выглядят весьма привлекательно. Согласно последним Российским и Европейским рекомендациям, АК можно комбинировать практически со всеми основными группами лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения АГ: ИАПФ, БРА, Д, а дигидропиридиновые АК — с β -АБ [12,77].

Результаты недавно завершеного исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) впервые продемонстрировали преимущество комбинированной терапии с помощью ИАПФ (беназеприл) и АК (амлодипин) над комбинацией ИАПФ (беназеприл) и тД (Гхт) в снижении риска сердечно-сосудистых событий и смерти от сердечно-сосудистой причины у пациентов с АГ высокого риска при сходном снижении АД [78].

Несмотря на высокую эффективность и безопасность, АК недостаточно широко используются российскими врачами. По данным аналитической компании Фармэксперт 2008 по “приобретению” в России, а соответственно, и по частоте использования в реальной практике, АК занимают лишь 4 позицию среди 5 основных классов АГП после ИАПФ, β -АБ и Д.

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеются качественные генерические препараты амлодипина, что существенно повышает доступность лечения для большинства пациентов.

Недавно успешно завершено крупное российское исследование КАРДИНАЛ (КАРДиопин: эффект ИВНость и КАчество жизни при артериАльной гипертензии) по оценке эффективности и влияния на КЖ больных АГ генерического амлодипина Кардиопин® (ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия). Важность результатов этого исследования связана, с одной стороны с его масштабностью — это самое крупное российское исследование по оценке эффективности и безопасности амлодипина в лечении АГ с участием 2157 больных из 33 регионов страны. С другой стороны, значение исследования КАРДИНАЛ обусловлено тем обстоятельством, что оно выполнено на российской популяции с ее этническими особенностями, особенностями образа

жизни и характера лечения. Результаты исследования КАРДИНАЛ продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность и безопасность Кардилопина® у пациентов с мягкой и умеренной АГ [79]. В настоящее время установлена полная био- и терапевтическая эквивалентность Кардилопина® с оригинальным препаратом [80].

Согласно оценке последних рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению АГ ожидаемая продолжительность лечения больно-

го АГ среднего возраста составляет 20-30 лет. Вот почему для постоянной терапии важно использовать надежные проверенные АГП с доказанной эффективностью.

Данные современной литературы свидетельствуют, что АК — именно такой класс АГП: высокоэффективный, безопасный, обладающий выраженной органопротективной способностью, положительно влияющий на прогноз и КЖ больных с высоким сердечно-сосудистым риском.

Литература

1. Fleckenstein A. Uterus relaxation by highly potent Ca plus, plus-antagonistic inhibitors of electro-mechanical coupling such as Isoptin (verapamil, iproveratril), compound D 600 and Segontin (prenylamine). Experiments on the isolated virgin rat uterus. *Klin Wochenschr* 1971; 49 (1): 32-41.
2. Андреев НА, Моисеев ВС. Антагонисты кальция в клинической медицине. Москва 1995; 162 с.
3. Berridge MJ. Calcium: a universal second messenger. *Triangle* 1985; 24(3/4): 79-90.
4. Ларионов НП. Кальмодулин. Томск 1984; 84 с.
5. Schramm M, Towart R. Modulation of calcium channel function by drugs. *Life Sci* 1985; 37: 1843-60.
6. Vaghy P, Williams J, Schwartz A, et al. Receptor pharmacology of calcium entry blocking agents. *Am J Cardiol* 1987; 59: 9A-17.
7. Ольбинская ЛИ. Антагонисты кальция в кардиологической практике. *Кардиология* 1990; 12: 100-3.
8. Toyoy-Oka T, Nayler W. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press* 1996; 5(4): 206-8.
9. Гороховская ГН, Петина ММ, Мартынов АИ. Роль амлодипина в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний и снижении ассоциируемой с ними смертности. *Cons Med* 2007; 2: 91-6.
10. Остроумова ОД, Гусева ТФ. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Справочник поликли. врача* 2008; 3: 20-3.
11. Neaton JD, Grimm RHJr, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Кардиоваск. тер. профил.* 2008; 7(6), приложение 2: 32 с.
13. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN, et al. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
14. Porter J, Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA* 1977; 237: 879-81.
15. http://www.gxp.ru/download/material_kongress/13Ovchinnikova_rus.ppt.
16. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
17. Celis H, Yodfat Y, Thijs L, et al. Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur experience in general practice. *Fam Pract* 1996; 13: 138-43.
18. Kjeldsen SE, Julius S, Hender T, Hansson L. Stroke is More Common than Myocardial Infarction in Hypertension: Analysis based on 11 Major Randomized Intervention Trials. *Blood Pressure* 2001; 10: 190-2.
19. Жижина СА, Остроумова ОД, Поликарпов ВА и др. Возможности антагонистов кальция в первичной профилактике инсультов. *PMЖ* 2006; 14(10): 754-6.
20. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
21. Мордовин ВФ, Афанасьева НЛ, Колодина МВ. Исследование церебропротективной эффективности длительной гипотензивной терапии. *Сердце* 2004; 3(33): 164-6.
22. Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Лукьяненко П.И., Семке Г.В. Формы энцефалопатии у больных артериальной гипертензией по данным МРТ головного мозга. Сборник тезисов IV Всероссийской научно-практической конференции "Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии". Москва 2008; 28.
23. Lubsen J, Pool-Wilson PA, Pocock SJ, et al. Design and current status of ACTION: A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl 1): 20-32.
24. The Nordic Diltiazem Study (NORDIL). A prospective intervention trial of calcium antagonist therapy in hypertension. *Blood Press* 1993; 2(4): 312-21.
25. Leenen FHH, Nwachuku CE, Black HR, et al., for the ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Hypertension* 2006; 48: 374-84.
26. 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.
27. Opie L, Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension. *JACC* 2002; 39: 315-22.
28. Staessen J, Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 85S-93.
29. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62.
30. Neaton JD, Grimm RHJr, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
31. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Щельцына Н.В. Проявления метаболического синдрома при сочетании артериальной гипертензии с отдельными факторами коронарного риска. *Кардиология* 2005; 7: 27-33.
32. Dahlof 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.
33. Steffensen R, Melchior T, Bech J, et al. Effects of amlodipine and isosorbide dinitrate on exercise-induced and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Cardiovasc Drug Ther* 1997; 11(5): 629-35.
34. Hall RJ. A multicentral study comparing the efficacy and tolerability of nisoldipine coat-core and amlodipine in patients with chronic stable angina. *Current Ther Res Clin Exp* 1998; 59(7): 483-97.
35. Фельдшера Н.А., Семернин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований. *Кач. клин. практ.* 2002; 2: 27-33.
36. Petkar S, Sethi KK, Sudha R, et al. Amlodipine monotherapy in stable angina pectoris. *Indian Heart J* 1994; 46(2): 85-8.
37. Detry JM. Amlodipine and the total ischemic burden: Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) trial — Methodology, safety and toleration. *Cardiology* 1994; 85(S.2): 24-30.

38. Lichtlen PR, Fisher LD. Analysis of arrhythmias in the Circadian Antiischemia Program in Europe (CAPE) study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(1): 135-9.
39. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P. 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.
40. Singh S. Long-term double-blind evaluation of amlodipine and nadolol in patients with stable exertional angina pectoris. The investigators of Study 152. *Clin Cardiol* 1993; 16(1): 54-8.
41. Rinaldi CA, Linka AZ, Masani ND, et al. Randomized, double-blind crossover study to investigate the effects of amlodipine and isosorbide mononitrate on the time course and severity of exercise-induced myocardial stunning. *Circulation* 1998; 98(8): 749-56.
42. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators. *Circulation* 2000; 102(13): 1503-10.
43. Sever PS, Dahlof B, Poulter NP, Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT LLA) revisited: interaction of antihypertensive and lipid lowering therapy. *Circulation*. 2005; 112(17 Suppl): II-134. Abstract 730.
44. Rahn KH. The European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA): prevalence of baseline carotid and correlations with risk factors. *J Hypertens* 16(9): S31-3.
45. INSIGHT: International Nifedipine GITS Study: intervention as a goal in hypertension treatment. 10th Meeting of the European Society on Hypertension, Goteborg, Sweden. Oral communication.
46. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27(11): 1341-81.
47. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профил 2008; 6 (Приложение 4): 40 с.
48. Недога СВ. Применение антагонистов кальция для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при операциях на сердце. РФК 2006; 3: 56-64.
49. Тепляков АТ, Гартанеева АА. Расстройства микроциркуляции при ишемической болезни сердца. Томск 2001; 344 с.
50. Roysse AG, Michael E, Halkos JS, et al. Postoperative radial artery angiography for coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 294-304.
51. Merlo M, Terzi A, Tsepili M, et al. Reversal of radial artery "string sign" at 6 months follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 432-4.
52. Kerendi F, Michael E, Halkos JS, et al. Inhibition of myosin light chain kinase provides prolonged attenuation of radial artery vasospasm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1149-55.
53. Wijesundera DN, Beattie WS, Rao V, et al. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery. *JACC* 2003; 41: 1496-505.
54. Jorgensen B, Simonsen S, Endersen K, et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine RESstenosis Study (CAPARES). *JACC* 2000; 35: 592-9.
55. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. for the VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
56. Packer M, O'Connor M, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-14.
57. Чазова ИЕ. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких. *Cons med* 2006; 08(5): 14-9.
58. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-9.
59. Авдеев С. Системные эффекты у больных ХОБЛ. *Рус врач* 2006; 12: 3-8.
60. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. *Клин мед* 2005; 6: 72-7.
61. Кароли Н.А. Ребров А.П., Алхимов А.В. и др. ИБС как причина летальности больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тез. докл. 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва 2005; 136.
62. Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей в 4-х томах. Под ред. Чазова ИЕ. Москва "Медицина" 1992; (3): 280.
63. Белоусов ЮБ, Моисеев ВС, Лепахин ВК. Клиническая фармакология и фармакология и фармакотерапия. 2-е Издание. Москва "Universal" 1997; 531 с.
64. Коротков НИ, Ефимова ЕГ, Шутемова ЕА. Влияние престариума на состояние гемодинамики больных хроническим обструктивным бронхитом. Тезисы докладов Пятого Российского национального конгресса "Человек и лекарство". Москва 1998; 103.
65. Зодионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. *РМЖ* 2003; 9: 535-8.
66. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Особенности лечения артериальной гипертензии при хронических обструктивных заболеваниях легких. *РМЖ* 2003; 19: 1048-51.
67. Antezana AM, Antezana G, Aparicio O, et al. Pulmonary hypertension in high-altitude chronic hypoxia: response to nifedipine. *Eur Respir J* 1998; 12: 1181-5.
68. Sajkov D, McEvoy RD, Cowie RJ, et al. Felodipine improves pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* Vol 1995; 103: 1354-61.
69. Недога С.В. Особенности антигипертензивной терапии при коморбидной патологии. *Сердце* 2008; 7(5): 261-6.
70. Zaliunas RZ, Brazdzionyte J, Zabiela V, et al. Effects of amlodipine and lacidipine on heart rate variability in hypertensive patients with stable angina pectoris and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiol* 2005; 101: 347-53.
71. Kloner RA, Vetovec GW, Materson BJ, et al. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1998; 81(2): 163-9.
72. Pitt B. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators. *Circulation* 2000; 102(13): 1503-10.
73. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
74. Sever PS, Dahlof B, Poulter NP, Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT LLA) revisited: interaction of antihypertensive and lipid lowering therapy. *Circulation* 2005; 112(17S): II-134. Abstract 730.
75. Lubsen J, Pool-Wilson PA, Pocock SJ, et al. Design and current status of ACTION: A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS. *Eur Heart J* 1998; 19(1): 20-32.
76. Hansson L, Zanchetti A., Carruthers SG, et al. Effect of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
77. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105-87.
78. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
79. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Российские клинические исследования: КАРДИНАЛ – КАРДИлопин: эффектИВность и качество жизни при артериальной гипертензии. *Кардиология* 2008; 10: 13-8.
80. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Деев А.В. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. *РКЖ* 2004; 4(48): 53-6.

Поступила 28/04-2008