

НОРВАСК® В РОССИИ 20 ЛЕТ СПУСТЯ: ПРОДОЛЖЕНИЕ ИСТОРИИ

А.В. Руденко^{1*}, Б.А. Руденко²

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс.
121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Амлодипин сочетает в себе наиболее значимые клинические эффекты антагонистов кальция с минимальной вероятностью побочных эффектов, характерных для этой группы в целом, а также для препаратов предыдущих поколений. Его высокая антигипертензивная активность не вызывает сомнения. Но при выборе амлодипина для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) большее значение имеет его доказанная способность улучшать отдаленный прогноз. Это особенно важно при первичной профилактике, как при наличии факторов риска, так и при наличии ассоциированных клинических состояний. Применение амлодипина достоверно снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклерозом даже при отсутствии у них АГ. Наиболее вероятное объяснение этих эффектов – вазопротективные свойства амлодипина, его способность уменьшать жесткость сосудистой стенки и замедлять прогрессирование атеросклероза.

Ключевые слова: амлодипин, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые осложнения.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):448–454

Norvasc® in Russia 20 years later: continuation of the history

A.V. Rudenko^{1*}, B.A. Rudenko²

¹Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

²State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 109990 Russia

Amlodipine combines the most important clinical effects of calcium antagonists with minimal side effects of both its ATC class and drugs of previous generations. Its high antihypertensive activity is not in doubt. Proven ability to improve long-term prognosis is a priority when choosing of amlodipine for treatment of hypertensive patients. This is particularly important for the primary prevention in the presence of both risk factors and associated clinical conditions. Amlodipine therapy significantly reduced cardiovascular events incidence in patients with atherosclerosis, even if they have no arterial hypertension. The likely rationales for this amlodipine effect are its vasoprotective properties, ability to reduce vascular stiffness and to slow down the progression of atherosclerosis.

Key words: amlodipine, arterial hypertension, cardiovascular complications.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):448–454

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doctorrudenko@inbox.ru

Введение

Препарат Норваск® (Pfizer) относится к группе антагонистов кальция (АК) 3-го поколения и применяется в клинической практике уже более 20 лет. Его широкое использование обусловлено высокой эффективностью при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, хорошей переносимостью и отсутствием значимых побочных эффектов. Можно без преувеличения сказать, что препарат Норваск® в настоящее время является препаратом, сочетающим наиболее значимые клинические эффекты группы АК с минимальной вероятностью побочных эффектов, характерных для этой группы в целом.

На практике (преимущественно в кардиологической клинике) АК применяются с конца 70-х годов прошлого века и первоначально были разработаны как антиангинальные средства.

Период активного использования в 80-х гг. сменился периодом осторожного отношения к ним с середины 90-х гг., когда ряд исследований продемонстрировал

увеличение частоты коронарных осложнений при применении АК короткого действия [1, 2]. С началом XXI столетия интерес к применению АК возобновился с новой силой, что было обусловлено несколькими причинами: во-первых, появились АК нового поколения (и, в первую очередь, амлодипин); во-вторых, изменились подходы к лечению большинства сердечно-сосудистых заболеваний, так, например, широкое внедрение инвазивных методов лечения привело к потере актуальности определенных классов препаратов, в первую очередь, бета-адреноблокаторов (БАБ) [3–5]; в-третьих, появились новые методы диагностики и комплексные критерии оценки клинической эффективности и отдаленного прогноза (жесткость сосудистой стенки, толщина комплекса интима-медиа, вариабельность артериального давления), что позволило изучить новые эффекты АК.

Антагонисты кальция

Несмотря на то, что название «антагонисты кальция» не отражают истинный механизм действия этих препаратов, термин прочно закрепился в отечественной литературе, и поэтому мы также будем использовать его в нашей работе. Тем не менее, более правильным является используемый в зарубежной литературе термин «блокаторы кальциевых каналов» (calcium channel blockers), что подразумевает их реальный принцип действия.

Сведения об авторах:

Руденко Анастасия Владимировна – к.м.н., врач отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии РКНПК

Руденко Борис Александрович – д.м.н., в.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГНИЦ ПМ

Ионы кальция играют важную роль в регуляции различных процессов жизнедеятельности организма. Тем не менее, в повышенной концентрации (в т.ч. при ишемии, гипоксии и других патологических состояниях) они могут чрезмерно усиливать процессы клеточного метаболизма, увеличивать потребность тканей в кислороде и вызывать различные деструктивные изменения. Трансмембранный ток ионов кальция осуществляется через кальциевые каналы – трансмембранные белки сложного строения, состоящие из нескольких субъединиц. В настоящее время выделяют несколько типов кальциевых каналов (L, T, N, P, Q, R), обладающих разными свойствами (в т.ч. проводимость, длительность открытия) и имеющих разную тканевую локализацию. Каналы L-типа медленно активируются при деполяризации клеточной мембраны и обуславливают медленный вход ионов Ca^{2+} в клетку и формирование медленного кальциевого потенциала. Каналы L-типа локализованы в кардиомиоцитах, в клетках проводящей системы сердца (синоаурикулярном и атриовентрикулярном узлах), гладкомышечных клетках артериальных сосудов, бронхов, матки, мочеточников, желчного пузыря, желудочно-кишечном тракте, в клетках скелетных мышц, тромбоцитах.

Группу АК объединяет способность обратимо блокировать медленные кальциевые каналы L-типа, что не меняет концентрацию кальция в плазме. Более правильное название – блокаторы (медленных) кальциевых каналов (calcium-channel blocker). Выделяют три основные подгруппы антагонистов кальция: дигидропиридиновые (основной представитель – нифедипин), фенилалкиламины (основной представитель – верапамил) и бензотиазепины (основной представитель – дилтиазем). Чаще бензотиазепины и фенилалкиламины объединяют в одну подгруппу – недигидропиридиновые АК. Основным объединяющим свойством является их отрицательный хроно- и инотропный эффект, способность замедлять атрио-вентрикулярную проводимость. У АК различных подгрупп неодинакова тропность к тканям: у верапамила (фенилалкиламины) высокая тропность к кардиомиоцитам; производные дигидропиридина проявляют тропность к гладкомышечным клеткам сосудов и обладают выраженным вазодилатирующим эффектом, дилтиазем занимает промежуточную позицию между этими подгруппами, находясь ближе к верапамилу.

Дигидропиридиновые представители класса АК, в отличие от производных фенилалкиламина и бензотиазепа, характеризуются большим воздействием на гладкую мускулатуру сосудов, отсутствием клинически значимого влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла, атрио-вентрикулярную проводимость, но, тем не менее, обладают слабым отрицательным инотропным эффектом. Родоначальником

дигидропиридиновых АК, препаратом первого поколения является нифедипин. К дигидропиридиновым АК второго поколения относят нифедипины пролонгированного действия, к третьему поколению – препараты амлодипин, фелодипин, нитрендипин, лацидипин и др., хотя некоторые авторы считают выделение 3-го поколения неоправданным.

Сфера применения АК в современной кардиологии достаточно широка: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца. В последнем случае используются преимущественно АК недигидропиридинового ряда, которые в настоящей статье рассматриваться не будут. Поэтому остановимся на трех основных заболеваниях, при которых применение АК имеет продолжительную историю.

Ишемическая болезнь сердца

Как мы уже упоминали, в кардиологии АК применяются с середины 70-х гг. XX века. Однако в 1995 г. в американском журнале *Circulation* было опубликовано сенсационное заявление о том, что дигидропиридиновый антагонист кальция нифедипин увеличивает смертность у больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией [1]. Эти данные основывались на результатах мета-анализа 16 рандомизированных исследований и выявили дозозависимое влияние короткодействующего нифедипина на общую смертность у пациентов с ИБС. В другом исследовании В.М. Psaty и соавт. обнаружили увеличение риска развития инфаркта миокарда при лечении АК короткого действия больных АГ [2]. Спровоцировав острую дискуссию, результаты этих работ породили недоверие к использованию АК в клинической практике. К сожалению, эти данные совершенно безосновательно были экстраполированы на эффекты всех представителей этого класса препаратов, в том числе и пролонгированных, причем, не только у больных ИБС, но и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Для тщательного анализа данных работ необходимо кратко остановиться на механизмах действия дигидропиридиновых АК первого поколения. Как уже упоминалось, нифедипин приводит к снижению постнагрузки благодаря выраженному вазодилатирующему эффекту периферических артерий. Нифедипин обладает также слабым отрицательным инотропным эффектом, что в незначительной степени способствует угнетению сократительной функции миокарда. В совокупности эти механизмы приводят к активации нейро-гуморальных систем: симпато-адреналовой – в большей степени и ренин-ангиотензиновой – в меньшей степени. Степень активации нейрогуморальных систем зависит, прежде всего, от скорости действия препарата и быстроты снижения постнагрузки. Нифедипин обладает

способностью стремительно проявлять эффект из-за быстрого нарастания его концентрации в плазме крови. Именно благодаря скорости воздействия этот препарат стимулирует активацию симпатно-адреналовой системы, что, в свою очередь, приводит к повышению ЧСС и увеличению потребности миокарда в кислороде.

Тем не менее, зная механизм действия и возможные побочные эффекты, возникает вопрос, ставящий под сомнение смысл проведенного мета-анализа: зачем вообще назначать больным с острым коронарным синдромом (ОКС: инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия) дигидропиридиновые АК короткого действия? При современном понимании патофизиологии ОКС ответ становится очевидным: от такого назначения нет смысла ожидать какого-либо эффекта. Проведение подобных исследований в 90-х гг. может быть оправдано только слабым развитием инвазивных методов диагностики и отсутствием полного понимания патогенеза острых коронарных состояний. В настоящее время общепринятым и не вызывающим сомнения является тот факт, что причиной ОКС являются атеротромботические осложнения (прогрессирование стеноза до полной окклюзии сосуда, тромбоз сосуда). Выраженность клинических проявлений при ОКС зависит от быстроты нарастания тромбоза, степени развития коллатерального кровообращения и других факторов. Смысл медикаментозного лечения ОКС заключается в профилактике дальнейших тромботических осложнений и подготовке больного к инвазивному вмешательству.

Благодаря пониманию патогенеза ОКС и изменению подходов к лечению этого состояния, в настоящее время показаний к назначению дигидропиридиновых АК короткого действия при ОКС просто нет. Тем не менее, стереотипы, связанные с результатами этого мета-анализа, сохраняются до сих пор и, к сожалению, переносятся на дигидропиридиновые АК нового поколения.

Нет теоретических предпосылок использования АК короткого действия и для купирования приступа стенокардии. В этой ситуации расширение периферических артерий и снижение постнагрузки не имеет определяющего значения. Хорошо известно, что для уменьшения потребности миокарда в кислороде необходимо снижение преднагрузки – уменьшение венозного возврата, снижение конечно-диастолического давления и конечно-диастолического размера левого желудочка. Увеличение растяжения мышечных волокон в диастоле является выраженным энергозависимым процессом, при этом, согласно закону Франка-Старлинга, чем сильнее растяжение волокон в диастоле, тем сильнее сокращение миокарда в систолу. Нитраты эффективно купируют приступ стенокардии именно благодаря снижению преднагрузки, снижение постнагрузки в результате назначения дигидропиридинов не будет иметь эффекта. Учитывая механизм действия АК ди-

гидропиридинового ряда, еще раз возникает вопрос о целесообразности их применения при приступе ишемии миокарда. Поэтому непонятно, зачем исследовать эффективность АК у пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией.

Иначе обстоит дело с предупреждением приступов у больных со склонностью к вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала). В этом случае антагонисты кальция третьего поколения являются препаратами выбора, их высокая эффективность доказана в нескольких исследованиях [6, 7].

Амлодипин, как и другие АК, обладает антиангинальным действием и широко используется при лечении хронических форм ИБС [8-10]. Как и другие представители этого класса препаратов, амлодипин предупреждает развитие приступов вазоспастической стенокардии. Однако его использование может быть предпочтительнее, если речь идет о длительной терапии больных с вазоспастической стенокардией. Ведь антиангинальное (антиишемическое) действие амлодипина при приеме 1 раз в сут продолжается более 24 ч.

Добавление амлодипина к стандартной терапии БАБ у больных со стабильной стенокардией напряжения обеспечивает дополнительный антиангинальный эффект. При поиске оптимальной медикаментозной схемы в исследовании CAPE II (Circadian Anti-ischemia Program in Europe) способность препаратов предотвращать эпизоды ишемии оценивали по результатам трёхсуточного мониторирования ЭКГ [11]. Тестировали амлодипин, дилтиазем, и комбинированную терапию амлодипином с атенололом и дилтиаземом с изосорбида-5-мононитратом. Амлодипин в сочетании с атенололом продемонстрировали наибольшую антиишемическую эффективность у пациентов с хронической ИБС. В этой работе отмечена высокая эффективность амлодипина у пациентов с низкой приверженностью к терапии (нерегулярным приемом антиангинальных препаратов), обусловленная его высокой продолжительностью действия. В исследовании CASIS (Canadian Amlodipine/Atenololin Silent Ischemia Study) антиишемическое действие атенолола, амлодипина и их комбинации изучали с помощью тредмил-теста и суточного мониторирования ЭКГ [12]. Совместное использование этих препаратов превосходило по своей эффективности оба вида монотерапии.

Неслучайно в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2006) АК являются компонентом антиангинальной терапии стабильной стенокардии – как в виде монотерапии (в случае противопоказаний к применению БАБ), так и в виде комбинированной терапии в сочетании с БАБ.

Важным моментом является то, что в отношении лечения стабильных форм ишемической болезни и ОКС ситуация за последнее десятилетие поменялась ради-

кальным образом. Изменились подходы к лечению этих патологических состояний. Медикаментозная терапия, как доказано в многочисленных исследованиях, уступает инвазивному лечению в отношении улучшения качества жизни больных ИБС. Интервенционные методы по сравнению с медикаментозной терапией более эффективно повышают толерантность к физической нагрузке, снижают потребность в повторных госпитализациях, проведении операции аортокоронарного шунтирования. При остром коронарном синдроме инвазивные методы давно завоевали пальму первенства благодаря достоверному улучшению отдаленного прогноза, снижению смертности и частоты основных коронарных осложнений.

К чему привело изменение тактики лечения больных с ИБС? Нельзя сказать, что традиционная антиангинальная терапия (БАБ+нитраты) потеряла свою актуальность. Тем не менее, для большинства категорий больных она утратила свое первостепенное значение. Более того, в течение последнего десятилетия, ознаменованного бурным развитием инвазивных методов лечения, было проведено несколько исследований, в которых изучалось, каким образом БАБ влияют на прогноз у больных, перенесших инфаркт миокарда. Эти исследования дали парадоксальные результаты, которые до сих пор трудно принять большинству кардиологов. По результатам этих исследований не было получено каких-либо доказательств, что назначение БАБ каким-либо образом улучшает прогноз или снижает частоту возникновения повторных коронарных событий. Так, в крупном Северо-Американском регистре REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) влияние БАБ на прогноз изучалось в трёх больших когортах пациентов: с перенесенным инфарктом миокарда ($n=14143$), с ИБС без перенесенного инфаркта миокарда ($n=12012$) и у пациентов без ИБС с наличием факторов риска ($n=18653$). Ни в одной из этих подгрупп БАБ не продемонстрировали снижения риска сердечно-сосудистых событий в течение 4-летнего периода наблюдения [3]. В настоящее время в рекомендациях АНА/ACCF (American Heart Association and American College of Cardiology Foundation) по лечению пациентов после перенесенного инфаркта миокарда обязательный приём БАБ сокращен до трёх лет [4]. Европейские рекомендации указывают на целесообразность назначения БАБ только у больных с дисфункцией левого желудочка [5].

Что определяет отдаленный прогноз у пациента, имеющего в анамнезе какие-либо проявления ишемической болезни сердца? Несомненно, степень поражения коронарного русла, степень поражения периферических артерий, наличие АГ, сахарного диабета, а также такие системные проявления атеросклероза, как наличие повышенной жесткости сосудистой

стенки. Для улучшения отдаленного прогноза необходимо комплексно воздействовать на все эти факторы, нужно снизить риск развития повторных коронарных событий, а также ишемических и геморрагических инсультов, почечной недостаточности и др. Учитывая современные знания о патогенезе клинических проявлений атеросклероза, нивелировать активацию симпатно-адреналовой системы с помощью БАБ в этом случае явно недостаточно.

Не вызывает сомнения, что для эффективной профилактики прогрессирования атеросклероза необходима гиполипидемическая терапия. Адекватный подход в назначении статинов для вторичной профилактики, по данным многочисленных исследований, оправдан и имеет высокую клиническую эффективность [13-15]. Для снижения риска других осложнений и комплексного улучшения прогноза больного ИБС прекрасно себя зарекомендовали АК третьего поколения.

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of the Norvasc Trial) двойным слепым методом в течение 36 мес изучалось применение амлодипина у 825 пациентов с доклиническим атеросклерозом. Терапия сопровождалась снижением числа госпитализаций по причине нестабильной стенокардии и потребности в проведении реваскуляризации, хотя значимого изменения скорости прогрессирования коронарного атеросклероза выявлено не было [16].

Применение амлодипина улучшает прогноз больных, перенесших ангиопластику коронарных артерий. Так, в исследовании CAPARES (Coronary Angioplasty Amlopipine Restenosis) назначение амлодипина на 2 нед до процедуры и на 4 мес после неё сопровождалось снижением частоты повторных инвазивных вмешательств и серьёзных сердечно-сосудистых осложнений [17].

Артериальная гипертензия

Как уже отмечалось, с 1995 г., когда вопрос о небезопасном применении АК встал чрезвычайно остро, было проведено несколько крупных рандомизированных исследований, продемонстрировавших высокую эффективность и безопасность пролонгированных форм и неоправданность переноса неблагоприятных эффектов короткодействующего нифедипина на действие всех представителей данного класса препаратов. Благодаря такой оживленной полемике была проведена многолетняя и напряженная работа, которая позволила сделать существенные выводы: если АК первого и второго поколения позволяют эффективно лечить АГ, то АК третьего поколения доказано улучшают прогноз у больных с этим заболеванием, особенно при наличии дополнительных факторов риска.

Положительное влияние АК третьего поколения амлодипина на отдаленный прогноз у больных АГ также убедительно доказано в течение последнего десятилетия.

Необходимо отметить, что, как и другие представители АК, амлодипин обладает рядом преимуществ по сравнению с остальными антигипертензивными препаратами. Так, амлодипин метаболически нейтрален: для него характерно отсутствие неблагоприятного влияния на обмен липидов и глюкозы плазмы крови. АК не оказывают неблагоприятного воздействия на тонус бронхов, физическую и умственную активность, потенцию (как БАБ), электролитный баланс, в том числе на уровень калия в крови (как диуретики и ингибиторы АПФ), не усиливают агрегацию тромбоцитов. Кроме того, амлодипин обладает слабой антиагрегантной активностью благодаря модуляции синтеза проагрегантных простагландинов.

К преимуществам амлодипина по сравнению с АК предыдущего поколения можно отнести следующие его свойства:

а) более предсказуемая эффективность в связи с высокой биодоступностью (60-80%), незначительные различия между максимальной и минимальной концентрациями препарата в крови на протяжении суток;

б) высокая тканевая селективность, благодаря которой он практически не оказывает влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атрио-вентрикулярную проводимость;

в) сверхдлительное действие препарата на протяжении более 24-36 ч, что делает ненужным создание его ретардных форм [9,10,18,19].

Амлодипин занимает достойное место в линейке антигипертензивных препаратов. При сравнительном анализе эффектов различных терапевтических схем в исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) выявлено, что амлодипин более сильно снижал диастолическое АД, чем ацебутолол, хлорталидон, доксазозин и эналаприл, а по снижению диастолического АД уступал только хлорталидону [20]. Примечательно, что в группе приема амлодипина у 83% больных с АГ монотерапия оставалась эффективной в течение 4 лет наблюдения, что превосходило аналогичный показатель у других рассматривавшихся препаратов. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Longterm Use Evaluation) монотерапия амлодипином сопровождалась более сильным снижением АД, чем терапия валсартаном [21, 22].

Необходимо еще раз отметить, что высокая антигипертензивная активность амлодипина в настоящий момент не вызывает сомнения. Тем не менее, при выборе амлодипина для лечения АГ большее значение имеет доказанная способность этого препарата влиять на отдаленный прогноз.

Так, в исследовании VALUE терапия амлодипином сопровождалась снижением риска развития инфаркта миокарда и инсульта, причем уровень динамики этих показателей был ниже аналогичных параметров в группе терапии валсартаном на 19% и 15%, соответственно [21, 22].

В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) было включено более 33 тыс пациентов с АГ и факторами сердечно-сосудистого риска. Больные были рандомизированы на 3 группы, получавшие, соответственно, терапию амлодипином, хлорталидоном или лизиноприлом. Средний период наблюдения составил 4,9 лет. Результаты исследования продемонстрировали, что риск смерти от осложнений ИБС или развитие нефатального инфаркта миокарда не имел принципиального различия между группами. Но на фоне применения амлодипина риск развития инсульта был меньше, чем на других терапевтических схемах [23].

Важное клиническое значение имеет то обстоятельство, что выраженность антигипертензивного действия амлодипина, как, впрочем, и других АК, не зависит от пола, возраста и расы больных, массы тела и потребления поваренной соли с пищей. Кардиопротективный эффект амлодипина изучался в проспективном рандомизированном открытом исследовании со слепым анализом конечных точек – исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) [24]. Дизайн ASCOT был разработан на основании гипотезы о том, что комбинация амлодипина и ингибитора АПФ не дает нежелательных метаболических эффектов, свойственных БАБ и диуретикам. Соответственно, терапия «амлодипин+ингибитор АПФ» может превосходить терапию «БАБ+диуретик» по кардиопротективной активности. В результате в группе амлодипина частота нефатального ИМ и смерти от ИБС оказалась на 10% ниже, чем в группе атенолола. Ниже также была частота сердечно-сосудистой смерти (на 24%) и частота развития инсульта (на 23%). Более высокую кардио- и церебропротективную эффективность терапии, основанной на использовании амлодипина, по сравнению с терапией, основанной на использовании атенолола, нельзя объяснить различиями в уровнях достигнутого АД, которые были незначительными.

Возникает закономерный вопрос: если нет различий в разнице снижения АД между двумя лечебными стратегиями, каким образом амлодипин снижает риск развития церебро-васкулярных и коронарных событий? Ответ может дать анализ субисследования ASCOT CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation) [25]. Помимо традиционного измерения АД на плечевой артерии (периферическое артериальное давление) для

оценки эффективности терапии и ее влияния на прогноз исследовались следующие критерии: уровень центрального артериального давления (оценивалось по анализу пульсовой волны на лучевой артерии), вариабельность артериального давления. В последнее время показателю центрального артериального давления уделяется все большее внимание, как важному параметру, отражающему степень жесткости артериальной стенки. В ряде работ показано, что жесткость артериальной стенки имеет важное прогностическое значение, этот параметр значительно возрастает при таких патологических состояниях, как АГ, атеросклероз, сахарный диабет, курение и др. Известно, что у молодых пациентов величина центрального артериального давления ниже периферического давления (измеренного на плечевой артерии). С возрастом центральное артериальное давление растет, и этот процесс значительно ускоряется при вышеперечисленных патологических состояниях.

В исследовании ASCOT CAFÉ снижение центрального артериального давления в группе применения амлодипина было в среднем на 4 мм рт.ст. больше, чем в группе атенолола, и эта разница тесно коррелировала со снижением риска цереброваскулярных и коронарных событий. Вариабельность артериального давления была ниже в группе применения амлодипина, что также достоверно влияло на прогноз и указывало на более качественный контроль артериального давления в этой группе.

Кардиопротективный эффект амлодипина особенно проявляется в сочетании с аторвастатином, что было наглядно продемонстрировано в исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) [26, 27]. Добавление статина к антигипертензивной терапии сопровождалось снижением частоты нефатальных инфарктов миокарда и смертельных исходов ИБС на 36%. Причем в группе терапии амлодипином этот показатель составил 53%, а в группе атенолола – лишь 16%.

Хотелось бы еще раз остановиться на кардиопротективном эффекте амлодипина у пациентов без АГ. Наличие положительного влияния на прогноз комбинации амлодипина и аторвастатина подтверждается результатами исследования CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) у больных ИБС с нормальным уровнем АД [28]. Как известно, в плацебо-контролируемом исследовании CAMELOT сравнивались влияние амлодипина и эналаприла на развитие сердечно-сосудистых осложнений. По сравнению с плацебо достоверное снижение сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось при лечении амлодипином (в среднем на 31%) в отличие от группы эналаприла, где подобного эффекта не наблюдалось. Эти различия нельзя объяснить гипотен-

зивным эффектом амлодипина, так как начальные уровни АД были нормальными в обеих группах. Наиболее вероятное объяснение подобных результатов – вазопротективное свойство амлодипина и его способность уменьшать такие проявления атеросклероза, как жесткость сосудистой стенки, и замедлять прогрессирование атеросклероза [29, 30].

Хроническая сердечная недостаточность

В заключение хотелось бы остановиться на вопросе применения АК третьего поколения, в частности, амлодипина, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Пациенты с АГ имеют чрезвычайно высокий риск развития сердечной недостаточности. Своевременно начатая и эффективная антигипертензивная терапия – лучший способ профилактики этого серьезного осложнения. Когда развивается гипертрофия левого желудочка, мы можем препятствовать прогрессированию сердечной недостаточности с помощью блокаторов системы ренин-ангиотензин-альдостерон и с помощью снижения постнагрузки, достигаемой с помощью АК. Применение современных пролонгированных форм дигидропиридиновых АК является оправданным и безопасным. Согласно данным исследования PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) при необходимости (снижение повышенного АД или лечение стенокардии) больным с сердечной недостаточностью может быть дополнительно назначен амлодипин без каких-либо отрицательных последствий [31].

Заключение

Таким образом, к научно доказанным преимуществам АК третьего поколения амлодипина (Норваск®) можно отнести следующее:

- эффективный контроль АГ без каких-либо значимых побочных эффектов;
- улучшение отдаленного прогноза у больных АГ и дополнительными факторами риска (ИБС, сахарный диабет, нарушение мозгового кровообращения);
- улучшение отдаленного прогноза у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза без АГ (за счет положительного воздействия на показатели жесткости сосудистой стенки, вариабельности артериального давления и непосредственного антиатерогенного эффекта);
- возможность безопасного применения у больных с хронической недостаточностью кровообращения.

Назначая своим пациентам амлодипин, лечащий врач должен помнить, что обширная доказательная база о его благоприятных эффектах получена в результате

исследований с оригинальным препаратом (Норваск®, Pfizer), имеющим уникальный химический состав. Ошибочно экстраполировать все полученные данные на дженерические препараты, имеющие другой набор вспомогательных химических компонентов. Возможность их назначения с целью влияния на прогноз может быть рассмотрена после проведения длительных исследований с применением этих препара-

тов. Пока таких данных нет, поэтому в настоящее время амлодипин (Норваск®) остаётся одним из приоритетных препаратов в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-1331.
- Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D. et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-625.
- Bangalore S., Steg G., Deedwania P. et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308(13): 1340-9.
- Smith S.C. Jr., Benjamin E.J., Bonow R.O. et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124(22): 2458.
- Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2999.
- Chahine R.A., Feldman R.L., Giles T.D. et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(6): 1365-70.
- Watanabe K., Izumi T., Miyakita Y. et al. Efficacy of amlodipine besilate therapy for variant angina: evaluation by 24-hour Holter monitoring. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7(6): 923-928.
- Sidorenko B.A., Preobrazhenskiy D.V. Calcium channel blockers. Moscow: Informatik; 1997. Russian (Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. М.: Информатик; 1997).
- Naylor W.G. Amlodipine. Berlin: Springer-Verlag; 1993.
- Preobrazhenskiy D.V., Sidorenko B.A., Shabaeva E.N. Amlodipine – a calcium channel blocker of the third generation. *Kardiologiya* 1998; (2): 66-73. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шабеева Е.Н. Амлодипин – антагонист кальция третьего поколения. Кардиология 1998; (2): 66-73).
- 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. *JACC* 2002; 40 (5): 917-925.
- Davis R.F., Habibi H., Klink W.P. et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. *JACC* 1995; 25: 619-625.
- Koren MJ, Hunnigake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical Outcomes in Managed-Care Patients With Coronary Heart Disease Treated Aggressively in Lipid-Lowering Disease Management Clinics The ALLIANCE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1772-1779.
- LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1425-35.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al., for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Eng J Med* 2004; 350: 1495-1504.
- 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): 1414-1416.
- Jorgensen B., Thaulow E. Effects of amlodipine on ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Secondary results of the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis (CAPARES) study. *Am Heart J* 2003; 145: 1030-1035.
- Toyo-Oka T., Naylor W.G. Third generation calcium entry blockers. *Blood Pressure* 1996; 5: 206-208.
- Epstein M. Role of a third generation calcium antagonists in the management of hypertension. - *Drugs*, 1999; 57 (suppl. 1): 1-10.
- Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results - *JAMA*, 1993; 270: 713-724.
- Williams B. VALUE and supremacy of blood pressure control for cardiovascular protection *Journal of Hypertension* 2004; 22: 1435-1437.
- Julius S., Kjeldsen S. E., Weber Michael, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial *THE LANCET*, 2004; 363: 2022-2031.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: 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: 2981-2997.
- Dahlof B., Sever P. S., Poulter N. R. et al. Prevention of cardiovascular events with an Antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. - *Lancet*, 2005; 366: 895-906.
- Collier D., Hughes A.D., Thurston H. et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113: 1-13.
- Sever P. S., Dahlof B., Poulter N. R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
- Sever P. S., Dahlof B., Poulter N. R. et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2982-2988.
- Nissen S., Tuzcu E., Libby P. et al. Effects of antihypertensive drugs on cardiovascular events in patients with coronary heart disease and normal blood pressure. Randomized controlled CAMELOT study. *JAMA* 2004; 292 (18): 2217-2226.
- Phillips J.E., Mason R.P. Inhibition of oxidized LDL aggregation with the calcium channel blocker amlodipine: role of electrostatic interactions. *Atherosclerosis* 168 (2003) 239-244.
- Mason R.P., Marche P., Hintze T.H. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 2155-63.
- Packer M., O'Connor M., Ghali J.K., et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.

Поступила: 26.03.2013

Принята в печать: 28.03.2013