

# Амлодипин при лечении артериальной гипертензии

А.С.Галявич

Казанский государственный медицинский университет

## Amlodipin in the treatment of arterial hypertension

A.S. Galjavich

Kazan state medical university

**Key words:** arterial hypertension, calcium antagonists, amlodipin

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антагонисты кальция, амлодипин.

### Контактная информация

Галявич Альберт Сарварович: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Казанского медицинского университета. Контактный телефон 8-(8432)-36-20-59.

В настоящее время амлодипин – представитель антагонистов кальция из подгруппы дигидропиридинов – прочно занял одну из лидирующих позиций среди большого числа антигипертензивных препаратов (АГП) [1, 2]. Это обусловлено не только клинико-фармакологическими особенностями препарата [3–9], но и имеющейся в настоящее время его доказательной базой применения при артериальной гипертензии.

Артериальная гипертензия (АГ) является основной и главной причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности не только в России, но и во всем мире. Не случайно в международных и российских рекомендациях подчеркивается важность ранней диагностики АГ и агрессивного снижения повышенного артериального давления (АД) до целевого уровня, так как только адекватный контроль АД может сохранить жизнь и здоровье больного. К сожалению, в реальной клинической практике не всегда удается достигнуть главной цели лечения. Как указано во втором пересмотре Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ, «основная цель лечения больных с АГ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (ФР), лечение сопутствующих заболеваний» [10]. В этих рекомендациях предлагается дифференцированный подход к тактике ведения больного с АГ в зависимости от риска ССО, но не регламентируется, какие классы АГП предпочтительны у пациентов с высоким и очень высоким риском.

АГ наблюдается у 50% лиц старше 65 лет, и приблизительно у 2/3 диагностируют изолированную систолическую АГ (ИСАГ). Острота проблемы ИСАГ связана с распространением ошибочных представлений о физиологическом характере повышения АД с возрастом и нежелательности его снижения у пожилых людей из-за риска усиления цереброваскулярной недостаточности. Это важно, поскольку у пожилых лиц целью профилактических и лечебных мероприятий является не только продление жизни, но и сохранение ее достаточно высокого качества. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по изучению АГ под ИСАГ понимают повышение уровня систолического АД (САД) до 140 мм рт. ст. и выше при диастолическом АД (ДАД) ниже 90 мм рт. ст. Повышенное САД при ИСАГ – установленный ФР развития всех сердечно-сосудистых осложнений (ишемической болезни сердца, инсульта, сердечной и почечной недостаточности) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12].

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями 2008 г. (3-й пересмотр) антагонисты кальция

(АК) рекомендованы при ИСАГ у пожилых пациентов [13].

АК как класс лекарственных препаратов применяются в кардиологии более 30 лет [14]. В настоящее время к АК относятся многие лекарственные средства, которые различаются по химической структуре, механизму действия и ряду других параметров. Все АК делятся на 3 группы. Благодаря появлению новых АК дополнительно к 3 группам была создана их классификация по поколениям [15]. Сейчас для лечения больных с АГ рекомендуется использовать АК II и III поколения. К АК III поколения относят амлодипин, который характеризуется: а) более предсказуемой эффективностью благодаря высокой биодоступности (60–80%) и незначительным различиям в минимальной и максимальной концентрациях на протяжении суток; б) сверхдлительным действием (24–36 ч). По фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам амлодипин является практически «идеальным» лекарственным препаратом как для моно-, так и для комбинированной терапии АГ, ишемической болезни сердца в виде стенокардии напряжения и ангиоспастической стенокардии. При этом амлодипин не оказывает отрицательного действия на липидный, пуриновый и углеводный обмен, что особенно важно при лечении больных с АГ, многие из которых имеют его нарушения. В многочисленных открытых и двойных слепых рандомизированных исследованиях у больных с мягкой и умеренной АГ доказана способность амлодипина в дозе 5–10 мг/сут вызывать плавное снижение АД и не оказывать влияния на частоту сердечных сокращений. Действие препарата начинается через 1–2 ч после приема, достигает максимума через 6–8 ч и продолжается 24–30 ч. Антигипертензивный эффект амлодипина характеризуется положительным влиянием на суточный профиль АД, что позволяет сохранять исходно нормальный суточный ритм АД или нормализовывать его при наличии нарушений. Минимальная эффективная доза амлодипина составляет 2,5 мг/сут, однако больший клинический эффект наблюдается при его применении в дозе 5–10 мг/сут. При проведении монотерапии амлодипином в дозе 5–10 мг/сут нормализация АД или его снижение более чем на 10 мм рт. ст. наблюдается у 60% больных. Для амлодипина доказана высокая эффективность при лечении пожилых больных, отсутствие ускользания антигипертензивного эффекта терапии при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами и выраженный органопротективный эффект [16, 17]. Кроме того, АК дигидропиридинового ряда – единственный класс антигипертензивных препаратов, не имеющих абсолютных противопоказаний [18]. Таким образом, амлодипин является практически идеальным препаратом для лечения больных с АГ любого возраста.

Амлодипин был достаточно хорошо изучен в международных рандомизированных исследованиях.

Интересные результаты получены в клиническом ис-

пытании ASCOT [19], целью которого была проверка гипотезы, согласно которой при одинаковом снижении давления «новые» гипотензивные препараты (АК и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) обладают преимуществами перед классическими  $\beta$ -адреноблокаторами и диуретиками. В исследование были включены 19 257 пациентов в возрасте 40–79 лет, страдавшие АГ и имевшие не менее 3 других сердечно-сосудистых ФР. Пациентам случайным образом назначался амлодипин в дозе 5–10 мг/сут, к которому при необходимости добавляли периндоприл в дозе 4–8 мг/сут (терапия на основе амлодипина,  $n=9639$ ) или ателолол в дозе 50–100 мг/сут в сочетании с бендрофлюметиазидом в дозе 1,25–2,5 мг/сут и препаратом калия (терапия на основе ателолола,  $n=9618$ ). Первичной конечной точкой считали несмертельный инфаркт миокарда + смертность от ишемической болезни сердца. Анализ осуществлялся в зависимости от назначенного лечения. К моменту прекращения испытания средний срок наблюдения составил 5,5 года. Исследование было прекращено досрочно, несмотря на статистически недостоверные различия по частоте возникновения первичной конечной точки между группами амлодипина и ателолола (429 и 474 пациентов соответственно), в связи с существенными различиями по нескольким вторичным конечным точкам. Так, у лиц, получавших терапию на основе амлодипина, достоверно реже возникали: 1) смертельные и несмертельные инсульты ( $p=0,0003$ ); 2) сердечно-сосудистые события и оперативные/инвазивные вмешательства ( $p<0,0001$ ), а также 3) отмечалась достоверно более низкая общая смертность ( $p=0,025$ ). Наконец, терапия на основе амлодипина достоверно реже сопровождалась возникновением сахарного диабета ( $p<0,0001$ ) и оказалась экономически более эффективной [18]. Авторами был сделан вывод о том, что лечение на основе амлодипина помогает предотвратить больше сердечно-сосудистых событий и реже приводит к возникновению сахарного диабета. Было также высказано предположение о том, что такие различия могут объясняться не только лучшим контролем АД, но и воздействием на иные патофизиологические механизмы [19].

Крупное исследование VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), в котором сравнивали эффективность АК амлодипина и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана, было закончено в 2004 г. [20]. Целью исследования являлась оценка влияния валсартана и амлодипина на снижение смертности и заболеваемости у пациентов с высоким риском развития ССО. Исследование было многоцентровым рандомизированным двойным слепым. В него были включены 15 245 пациентов (7649 получали валсартан и 7596 – амлодипин) старше 50 лет с АД  $\leq 210/115$  мм рт. ст. при проводимом ранее лечении или 160–215/115 мм рт. ст. при впервые выявленной гипертензии. Валсартан назначался в дозе 80 мг/сут, амлодипин – 5 мг/сут с увеличением дозы до 160 и 10 мг соответственно. В последующем при неэффективности монотерапии добавлялся диуретик гидрохлоротиазид (12,5–25 мг/сут). К концу исследования АД снизилось в группе валсартана на 15,2/8,2 мм рт. ст. (со 154,5/87,4 до 139,3/79,2 мм рт. ст.), а в группе амлодипина – на 17,3/9,9 мм рт. ст. (со 154,8/87,7 до 137,5/77,7 мм рт. ст.). По частоте комбинированной первичной конечной точки достоверной разницы между группами лечения не выявлено. В группе амлодипина оказалось на 19% достоверно меньше инфарктов миокарда ( $p=0,02$ ) и была установлена отчетливая тенденция к более редкому развитию как фатальных, так и нефатальных инсультов (322 пациента в группе валсартана, 281 пациент в группе амлодипина). Отмечена зависимость уменьшения частоты развития инсультов от степени снижения САД, наиболее заметная в первые 6 мес лечения. Контроль за АД при монотерапии амлодипином достигался у 63% больных, находящихся под наблюдением.

С целью изучения эффективности и безопасности Тенокса (амлодипин, «КРКА») было проведено крупное российское исследование ЭТНА Плюс (Эффективность и безопасность Тенокса в лечении больных Артериальной гипертензией). Данное исследование было многоцентровым, открытым, сравнительным, контролируемым, последовательным, проспективным. Продолжительность наблюдения составила 14–18 нед для каждого больного. В исследование были включены 827 пациентов (средний возраст  $59\pm 13$  лет). Исходное АД составляло  $165\pm 17/92\pm 10$  мм рт. ст. За 16 нед лечения амлодипином в средней дозе  $7,0\pm 2,6$  мг/сут произошло снижение АД на  $-34,4\pm 15/16,4\pm 10$  мм рт. ст. ( $p<0,0001$ ). Частота сердечных сокращений достоверно уменьшилась с  $73\pm 10$  до  $71\pm 6$  уд/мин. Амлодипин в дозе 2,5 мг/сут принимали 6% пациентов, 5 мг/сут – 52% и 10 мг/сут – 42% больных. Целевого уровня АД за время лечения амлодипином удалось достичь у 87% больных. Переносимость Тенокса в данном исследовании оказалась весьма хорошей. Так, из 827 пациентов нежелательные явления возникли только у 4,6% больных. Из них у 21 больного нежелательные явления прошли самостоятельно и только у 17 человек потребовалась отмена препарата [21].

В другом исследовании изучали эффективность и безопасность лечения амлодипином (Тенокс, «КРКА») в виде монотерапии и в комбинации с карведилолом у больных с АГ в зависимости от риска развития ССО [22]. В это исследование был включен 201 пациент с АГ (возраст  $57\pm 10$  лет; АГ I степени – 49%, II степени – 47% и III степени – 4% больных). Индекс массы тела в среднем составил  $28,7\pm 4$  кг/м<sup>2</sup>. Избыточную массу тела имели 40%, ожирение – 37%, курили 17% больных. Сопутствующие заболевания имели 78% пациентов. Поражение органов-мишеней выявлено у 58% больных, ассоциированные клинические состояния – у 26%. По системе SCORE умеренный риск выявлен у 18%, высокий – у 54% и очень высокий – у 28% больных. В одной группе больных лечение было начато с 5 мг/сут Тенокса ( $n=134$  ч), пациенты другой группы получали терапию ( $n=67$  ч), назначенную врачом поликлиники (группа контроля). В группе лечения Теноксом при применении дозы 5 мг/сут целевого АД достигли 35% больных. При увеличении суточной дозы Тенокса до 10 мг целевого уровня достигли 59% пациентов. В целом при средней дозировке Тенокса, равной 7,9 мг/сут, целевого уровня достигли 75% больных. Остальным больным для достижения целевого АД в качестве второго антигипертензивного средства был назначен карведилол (Кориол, КРКА) в дозе 25 мг/сут. Такая комбинированная терапия увеличила количество лиц, достигших целевого АД, до 97%. К концу 16-недельного комбинированного лечения Теноксом и Кориолом САД в среднем снизилось на  $27,7\pm 11,7$  мм рт. ст. и ДАД – на  $15,3\pm 7,0$  мм рт. ст. ( $p<0,0001$ ). В группе контроля САД снизилось на  $19,5\pm 12,0$  мм рт. ст. и ДАД – на  $10,2\pm 7,2$  мм рт. ст. ( $p<0,0001$ ). При этом целевого уровня АД в контрольной группе достигли только 51% больных, несмотря на то что комбинированную терапию получали 54% больных.

Таким образом, амлодипин является высокоэффективным антигипертензивным средством из группы дигидропиридиновых АК. Его эффективность была доказана в ряде крупнейших международных исследований. По данным российских исследований, эффективным представителем амлодипина является препарат Тенокс («КРКА»).

#### Литература

1. Hu DZbao X, He X et al. Effect of «drug holiday» on blood pressure control; a randomized double-blind comparative trial of amlodipine versus felodipine extended release in Chinese patients with mild to moderate essential hypertension. *Heart Drug* 2001; 1: 77–82.
2. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2004; 4: 90–8.

3. Kloner RA et al. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. *Am J Cardiol* 1996; 77: 713–22.
4. Knight CJ et al. Amlodipine versus diltiazem as additional antianginal treatment to atenolol. *Am J Cardiol* 1998; 81 (2): 133–6.
5. Minami J et al. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25 (7–8): 572–6.
6. Van Der Vring JA et al. Combination of calcium channel blockers and  $\beta$ -adrenoreceptor blockers for patients with exercise induced angina pectoris: a double-blind parallel-group comparison of different classes of calcium channel blockers. *Netherlands Working Group of Cardiovascular Research (WCN). British J Clin Pharmacol* 1999; 47 (5): 493–8.
7. Van Kham et al. Amlodipine versus diltiazem controlled release as monotherapy in patients with stable coronary artery disease. *Current Ther Res Clin Exp* 1998; 59 (3): 139–48.
8. Zaliunas RZ 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.
9. Мальшиева ЕА, Леонова МВ., Прошин АЮ., Белоусов ЮБ. Влияние амлодипина на показатели липидного спектра у больных гипертонической болезнью и атеросклерозом сонных артерий (сообщение 3). *Клинич. фармакол. и тер.* 1998; 7 (1): 2–4.
10. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов ВНОК. Секция артериальной гипертензии. *Кардиоваск. тер. и проф. Прил.* 2004.
11. Моисеев В.С., Кобалава ЖД. АРГУС. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. М.: МИА, 2002.
12. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
13. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Комитет экспертов ВНОК. Секция артериальной гипертензии. *Кардиоваск. тер. и проф. Прил.* 2008.
14. Fleckenstein A et al. 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.
15. Toyo-Oka T, Nayler W. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press* 1996; 5 (4): 206–8.
16. Руководство по артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2005.
17. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289–300.
18. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. *Кардиоваскул. тер. и проф. Прил.* 2004.
19. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. 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.
20. Julius S, Kjeldsen S, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
21. Чазова ИЕ., Ратова ЛГ. При всем богатстве выбора другой альтернативы нет. *Исследование ЭТНА Плюс. Системные гипертензии.* 2007; 2: 36–9.
22. Чазова ИЕ., Ратова ЛГ. Эффективность антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2008; 7: 78–82.