Амлодипин: от базовых клинических исследований к работам сегодняшнего дня *(часть 2)**

А.Б.Сумароков
Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

Воспаление, атеросклероз и амлодипин

Современная концепция атеросклероза включает роль воспаления в развитии данного заболевания. В исследовании PREVENT были обнаружены некоторые факты, указывающие на возможность стабилизации и регрессии сосудистого поражения. В эксперименте показано антиатеросклеротическое действие амлодипина, тормозящего воспалительный ответ. Клинические исследования по этому вопросу малочисленны [1].

Доказательная база

- Итальянские исследователи, при назначении больным артериальной гипертензией (АГ) амлодипина с олмесартаном определяли уровень С-реактивного белка высокочувствительным методом, моноцитарного хемоатт-рактантного белка-1 (MCP-1), ингибирующего фактора миграции макрофагов 1-β (MIP1-β), инсулина плазмы и показали, что помимо снижения показателей артериального давления (АД) им удалось добиться снижения концентрации С-реактивного белка, MCP-1, MIP1-β) [2]. Авторы отметили снижение параметров воспаления под влиянием терапии у больных с ранней стадией АГ.
- В другой работе этих же авторов [3] через 1 год наблюдения 276 больных АГ в группе, получавшей комбинацию олмесартана и амлодипина, уменьшение маркеров воспаления было более выраженным, чем при монотерапии каждым из препаратов. Показано влияние комбинации амлодипина и аторвастатина у тучных больных с нормохолестеринемией, которое привело к снижению инсулинорезистентности, уровня воспалительных цитокинов и дальнейшему снижению систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) по сравнению с монотерапией [4].

Ангиопластика и рестеноз

В исследовании CAPARES (Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study, 2000) [5] авторы исходно выражали надежду на антиспастический эффект амлодипина и установили, что по результатам 4,5 мес лечения амлодипином (2 нед до ангиографии и 4 мес после чрескожного коронарного вмешательства) при повторной ангиографии через 4 мес влияние на диаметр коронарной артерии в зоне вмешательства не прослеживается; при этом авторы наблюдали улучшение клинических исходов заболевания в группе вмешательства по сравнению с группой, получавшей плацебо.

Сердечная недостаточность

Первоначальные впечатления, полученные в клинических исследованиях [6], указывали, что амлодипин, являющийся длительно действующим дигидропиридином, способствует уменьшению выраженности клиники декомпенсации и по крайней мере не ухудшает прогноз заболевания. В дальнейшем возобладала точка зрения, что антагонисты кальция не являются для кардиолога инструментом 1-й линии в ситуации сердечной недостаточности (СН). Применение верапамила и дилтиазема ограничивается лишь наличием строгих дополнительных показаний к их приему и только на ранних стадиях СН. В отсутствие строгих показаний к назначению этих препаратов их прием при явных признаках СН противопоказан. Назначение короткодействующих дигидропиридинов нежелательно из-за вызываемой ими тахикардии, которая может повторяться на протяжении суток в зависимости от частоты приема и тяжело переносится больными. Применение амлодипина (или фелодипина) при симптомах СН возможно лишь в случае упорной стенокардии напряжения, стойкой гипертонии, клапанной регургитации, при наличии признаков легочной гипертонии [7]. С практической точки зрения, трудности может вызвать дифференциация причины появления/усиления отеков как следствие побочного эффекта препарата или усугубления СН. В результате проведенного метаанализа данных клинических исследований с использованием амлодипина, в котором авторы проанализировали риск сердечно-сосудистых событий (ССС) у лиц, получавших лечение по поводу АГ, было найдено, что хотя амлодипин предотвращает риск нежелательных ССС, но при этом возрастает риск появления признаков СН [8]. В современных рекомендациях по СН применение амлодипина с целью профилактики в отсутствие других явных показаний не рекомендуется. Если у пациента с хронической СН АД не контролируется на фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторов (β-АБ) и диуретиков и необходимо назначение антагонистов кальция (АК), можно назначать амлодипин или фелодипин. Применение АК при СН ограничивается случаями, где их использование вынужденно из-за неэффективности других средств.

Коморбидные состояния

Метаболическая нейтральность препарата делает его удобным в терапии больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД), подагрой, метаболическим синдромом, а также при бронхиальной астме.

Амлодипин, сахарный диабет, диабетическая нефропатия

Сложность лечения больных с хроническим заболеванием почек, сопровождающимся АГ, альбуминурией, заключается в трудности достижения целевых значений гипотензивной терапии даже при использовании тройных комбинаций препаратов. При диабете повреждается мембрана клубочка, что ведет к повышению ее проницаемости для белка, увеличению микроальбуминурии. Повреждению мембраны способствуют эндотелиальная дисфункция, увеличение внутригломерулярного давления, повышенная экспрессия матричных металлопротеиназ. Нефропротективное действие амлодипина реализуется путем

*Часть 1 опубликована в журнале «Справочник поликлинического врача», 2015; №6–8.

дилатации афферентных артериол нефрона, что приводит к снижению внутриклубочкового давления. В настоящее время изучается также противовоспалительный эффект АК. При диабетической нефропатии, протекающей с микроальбуминурией, отмечается повышенный сердечно-сосудистый риск. Максимально достигнутое в ходе лечения снижение значений суточной альбуминурии позволяет в наибольшей степени снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [9].

Сахарный диабет и артериальная гипертензия

- Сведения о течении заболевания на фоне приема амлодипина можно найти в результатах субанализа подгрупп с диабетом в исследованиях PREVENT, ASCOT, ACCOMPLISH, ALLHAT, FACET. Применение амлодипина у больных АГ и сопутствующем СД рассматривалось также в исследованиях INDT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, 2001) [10], MARVAL (the Microalbuminuria Reduction With VALsartan study, 2002) [11], где он выступал в качестве препарата сравнения.
- В исследовании INDT [10] амлодипин превосходил плацебо по влиянию на прогноз, но не имел преимуществ по влиянию на уровень креатинина, уступив при этом ирбесартану, который был эффективнее амлодипина и плацебо в отношении композитной конечной точки (предотвращение удвоения цифр повышенного креатинина, терминальной стадии почечной недостаточности, смерти) по итогам 2,5-годичного наблюдения.
- В исследовании MARVAL [11] валсартан превосходил амлодипин в предотвращении диабетической нефропатии. В работе японских исследователей амлодипин проявил себя в равной степени эффективным гипотензивным средством в сравнении с блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) валсартаном у больных АГ в сочетании с СД, при этом ренопротективный эффект БРА был более выражен у больных гипертонией диабетиков, имеющих также ишемическую болезнь сердца (ИБС) [12]. Отмечена способность амлодипина улучшать состояние инсулинорезистентности, снижать уровень провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли α у больных СД в сочетании с гипертонией [13].

Артериальная гипертензия и заболевания почек

Данные о влиянии амлодипина на показатели функции почек можно найти в результатах исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Thought Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension trial, 2010) [14]. Комбинация амлодипина и беназеприла оказалась более эффективной, чем комбинация беназеприла и гидрохлоротиазида (ГХТ) в отношении предотвращения комбинированной конечной точки – смерть + прогрессирование заболевания почек (6% против 8,1%); $p<0{,}0001$. Скорость клубочковой фильтрации тоже претерпевала менее выраженное снижение на фоне амлодипина и беназеприла. В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial) [15, 16] также в группе больных, получавших амлодипин, были получены более низкие значения снижения скорости клубочковой фильтрации, чем на фоне лизиноприла и гипотиазида. В данной работе АК превосходил по своему нефропротективному эффекту препарат из группы ИАПФ – лизиноприл, что считается нехарактерным для данных препаратов. В отличие от результатов ACCOMPLISH в исследовании AASK (African American Study of Kidney disease and hypertension) [17] терапия амлодипином в целом по группе не оказала дополнительного эффекта на результаты лечения. Следует отметить, что долговременная защита почек труднее осуществляется при САД на низких и средних его значениях. Оптимальным критерием успешной терапии следует считать САД<140 мм рт. ст. В отсутствие протеинурии эффекты амлодипина и ИАПФ были близкими. Отдаленные исходы не отличались значимо между группами больных, получавших рамиприл, метопролол и амлодипин. В немецком исследовании [18] авторы изучали возможность улучшения прогноза больных АГ и хронической почечной недостаточностью, находившихся на гемодиализе, и обнаружили тенденцию улучшения исходов у пациентов в группе, получавшей амлодипин, по сравнению с группой плацебо (12% против 17%); $p=0{,}19$.

Противовоспалительное действие

Титрование дозы телмисартана имеет преимущество перед амлодипином у больных АГ на фоне СД и нефропатии, сопровождающейся микроальбуминурией [19]. В исследовании TRINITY (TRIple Therapy with Olmesartan Medoximil, Amlodipine, and Hydrochlorthiazide in Hypertensive Patients Study) изучили гипотензивный эффект длительного (40 нед) назначения комбинации олмесартана, амлодипина и гипотиазида больным АГ с диабетом, заболеваниями почек и в сочетании с ИБС [20]. Тройная комбинация назначалась при недостаточной эффективности двойной терапии на протяжении 12 нед. Целевое давление было достигнуто у 41% больных диабетом, 55% – заболеванием почек, 39% – коронарной болезнью. Переносимость тройной терапии была хорошей, а эффективность выше, чем при использовании двойной комбинации. Противовоспалительное действие амлодипина на модели диабета в эксперименте на крысах показано снижение гломерулярной фильтрации, выраженности воспалительных изменений нефрона [21]. В целом противовоспалительный эффект амлодипина авторы расценили как умеренный. Противоречивость имеющихся сведений по нефропротективному действию АК отражена в публикациях [22, 23]. В целом АК следует считать безопасными препаратами у больных с поражением почек, лучше предохраняющими нефрон, чем тиазидные диуретики и β-АБ, но несколько уступающие в этом отношении ИАПФ и БРА [22].

Инсульт

АГ – основной фактор риска инсульта, ишемического и геморрагического. Комбинированная гипотензивная терапия позволяет на десятки процентов снизить риск развития инсульта, является основной первичной и вторичной профилактикой инсульта у больных АГ.

Одной из особенностей гипотензивного эффекта амлодипина становится его способность положительно влиять на вариабельность цифр АД. Это свойство препарата вносит существенный вклад в профилактику острых нарушений мозгового кровообращения и оптимизацию антигипертензивной терапии.

- В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation, 2004) [24] при первичной профилактике проводилось сравнение терапии валсартаном и амлодипином, в группе, получавшей амлодипин, частота инсульта была достоверно ниже.
- В исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) [25] были отмечены более низкие показатели фатального и нефатального инсульта ($p=0{,}0003$), частоты развития всех ССО и выполнения всех вмешательств ($p<0{,}0001$), общей смертности ($p=0{,}025$), а также частоты развития новых случаев СД ($p<0{,}0001$), причем в наибольшей степени предиктором осложнений выступали показатели вариабельности показателей АД при измерении от визита к визиту. Риск развития инсульта был снижен на 23% по сравнению с референтной группой.
- Аналогичная картина в исследовании CAMELOT, где удалось добиться снижения риска инсульта на 50% в группе больных, получавших амлодипин, или вдвое меньшая, чем в контроле, частота события в группе вмешательства [26].

Одним из факторов, влияющих на вероятность подобных осложнений следует считать колебания показателей АД на про-

тяжении суток, их вариабельность. Амлодипин в большей степени, чем атенолол, способствовал сглаживанию колебаний АД, что сопровождалось снижением частоты инсульта и осложнений коронарной болезни сердца.

Это положение подтвердилось при анализе данных исследования ALLHAT, показавших, что совместное назначение амлодипина и гипотиазида вызывало менее выраженный по сравнению с лизиноприлом и гипотиазидом разброс показателей АД (вариабельность значений АД между визитами к врачу – visit-to-visit variability) [27]. Такой эффект вероятно можно объяснить длительностью фармакодинамического эффекта амлодипина. Некоторые авторы связывают церебропротективное действие амлодипина с его благотворным влиянием на состояние сосудистой стенки.

- В исследовании CAMELOT с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ) проводилась оценка динамики коронарного атеросклероза под влиянием проводимой терапии исходно и через 24 мес. В группе амлодипина терапия способствовала относительному снижению на 31% частоты развития ССС – первичная точка (p=0,003), тогда как терапия эналаприлом привела к снижению ССС только на 15,3%, хотя эти различия и не были статистически значимы (p=0,16). Кроме того, результаты внутрисосудистого УЗИ показали, что отмечались рост атеросклеротических бляшек в группе плацебо (p=0,02), тенденция к прогрессированию атеросклероза в группе эналаприла (p=0,08) и отсутствие неблагоприятной динамики атеросклероза в группе, получавшей амлодипин (p=0,31). Отчетливое замедление неблагоприятной динамики атеросклероза сонных артерий было показано в исследовании PREVENT у 825 пациентов с ангиографически доказанной ИБС после 36 мес терапии амлодипином [28]. Авторы констатировали значительное (p=0,007) снижение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий к концу срока наблюдения, в группе амлодипина уменьшилось в среднем на 0,013 мм (p=0,007) и прогрессирование атеросклероза сонных артерий в группе плацебо (утолщение по данным УЗИ комплекса интима–медиа сонных артерий в среднем на 0,033 мм).

Комбинированное лечение

У большинства больных АГ приходится прибегать к комбинированной терапии, превосходящей эффекты монотерапии [29]. Последние международные и отечественные рекомендации по лечению АГ к числу возможных эффективных комбинаций относят совместное назначение АК вместе с ИАПФ, тиазидными диуретиками, блокаторами ренин-ангиотензиновых рецепторов. Совместное назначение ИАПФ и АК, сартанов и АК позволяет помимо основного – гипотензивного эффекта – добиться благоприятных сдвигов в отношении влияния на функцию эндотелия, ремоделирования левого желудочка, обмен мочевой кислоты, способствовать к снижению уровня инсулина при инсулинорезистентности [30]. Не рекомендуется совместный прием ИАПФ и сартанов из-за возможного неблагоприятного влияния на почки при длительном приеме.

Убедительные данные об эффективности рационально подобранной антигипертензивной терапии продемонстрировали результаты международного исследования ГЕМЕРА (Clinical Efficacy and Safety assessment of two treatment regimes: Ampril and Lorista based therapy in combination with HCTZ and Tenox in the treatment of patients with mild to moderate hypertension), в котором на одном из этапов исследования в качестве составляющей части терапии применялся амлодипин [31].

Комбинированная терапия амлодипином показала свою эффективность и в исследовании ACCOMPLISH, где было показано, что у пациентов с АГ и высоким риском ССО при лечении комбинацией амлодипина и ИАПФ беназеприла частота неблагоприятных ССС была достоверно ниже, чем при назначении того же беназеприла в сочетании с ГХТ (9,6% в группе амлодипина и беназеприла и 11,8% в группе беназеприла и ГХТ); p<0,001 [14].

Высокая эффективность комбинации амлодипина и периндоприла у больных АГ отмечена в некоторых работах [10, 32]. Данная комбинация хорошо зарекомендовала себя при лечении больных после операции аортокоронарного шунтирования [33].

Комбинирование амлодипина и беназеприла в сравнении с комбинацией амлодипина и ГХТ у пациентов с АГ и ИБС с высоким риском изучалось в исследовании ACCOMPLISH [34, 35]. В подгруппе 573 больных из данного исследования проводилось мониторирование АД, показавшее сходный характер цифр АД при приеме двух вариантов терапии. Авторы считают, что вызванная ИАПФ блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы играет определяющую роль в снижении АД, превосходя значение факта приема диуретиков. Из вошедших в исследование больных АГ после рандомизации 5744 человек получали на протяжении около 3 лет лечение беназеприл + амлодипин, 5762 – беназеприл + гипотиазид. Среди больных с ИБС отмечено снижение на 18% риска ССО в группе лиц, принимавших беназеприл и амлодипин (p=0,0016).

Большой интерес вызывает применение для лечения АГ комбинации амлодипина и разных сартанов. Помимо высокой гипотензивной активности такой дуэт имеет нефропротективное действие, препятствует гиперурикемии [36–38]. В работе Ю.А.Карпова удалось показать эффективное и более быстрое наступление эффекта лечения при использовании комбинированной терапии – 5,8±2,3 дня против 9,2±1,8 дня при «обычной» терапии [36]. Исследованию эффективности комбинации амлодипина и валсартана были посвящены проведенные в нашей стране исследования ЭКСТРА [39], ЭКСТРА-2 [36], РЕГАТА-ЭКСТРА [40]. Применение фиксированной комбинации двух препаратов позволило достичь целевого значения по САД у 72,5% больных, а по ДАД – 96,1%. Эффективность комбинированного применения амлодипина (5 мг) и азилсартана медоксимила (40–80 мг) изучена в работе M.Weber [41]. Шестинедельное исследование у 566 больных АГ II стадии с оценкой давления с помощью 24-часового мониторирования АД показало снижение на 25/15 мм рт. ст. в группе, принимавшей комбинацию амлодипина (5 мг) и азилсартана медоксимила (40–80 мг), против снижения на 14/8 мм рт. ст. в группе амлодипин + плацебо. Отеки стоп возникали на фоне комбинации в 3 раза реже – 2,6% против 7,6% в группе амлодипин + плацебо.

Эффективной показала себя комбинация амлодипина и телмисартана в исследовании TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Studies [42]. Восьминедельное рандомизированное исследование с участием 976 больных АГ, у которых изначально не удавалось достичь эффекта на терапии 5 мг амлодипином и им добавляли телмисартан 40–80 мг к терапии амлодипином 5–10 мг. Подобный подход позволил достичь целевого давления у 67–93% больных, только у 1–19% потребовалось назначение для контроля АГ дополнительных средств, до 76% больных в этой группе достигли целевых значений цифр АД.

Сравнение эффекта комбинации амлодипин/валсартан в сопоставлении с эффектами тройной комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ было проведено в исследовании EXCITE (EXperienCe of amlodipine and valsarTan in hypErtension study, 2015) [43]. Всего в исследование были включены 8603 больных в группу амлодипин/валсартан и 1191 больной в группу амлодипин/валсартан/ГХТ. В разных подгруппах удалось добиться снижения цифр САД на 38,5–25,5 мм рт. ст., а ДАД – на 18,4–4,1 мм рт. ст. Наименьшие цифры снижения АД были отмечены у больных изолированной систолической АГ.

В крупном австро-германском исследовании TRINITY, включившем 5,8 тыс. больных, эффект от применения подобной комбинации отмечен у 94,2% больных, а целевое значение цифр АД<140/90 мм рт. ст. – у 67,5% [44]. В исследовании CHAMPION [45] с успехом была применена комбинация амлодипина, олмесартана и гипотиазида, позволившая снизить цифры САД (по показателям суточного мониторирования АД) через 1 мес терапии на 22,2±1,9 мм рт. ст.

Такая же комбинация показала себя эффективной и безопасной в группе больных АГ, ИБС и хроническими заболеваниями почек [20, 45].

Комбинация амлодипина (5 мг) с ирбесартаном (300 мг) в исследование I-ADD study [46] была эффективнее монотерапии каждым из составляющих назначенных отдельно. Процент больных, достигших целевых значений АД в группе, получавшей комбинацию, был вдвое выше, чем при монотерапии; побочные эффекты на комбинации встречались несколько чаще. Эффективность и безопасность применения данной комбинации в диапазоне дозировок 150–300 мг для ирбесартана и 5–10 мг для амлодипина показана в публикации Ж.Д.Кабалавы [47]. Продолжаются российские исследования по оценке комбинированных форм гипотензивных средств с использованием амлодипина и β-АБ, например, препарата Небилонг АМ [48].

Таким образом, комбинированная антигипертензивная терапия, включающая амлодипин, является эффективным инструментом кардиолога для целей достижения антигипертензивного эффекта. У амлодипина отсутствуют лекарственные взаимодействия с препаратами, применяемыми при коморбидной патологии (прежде всего с варфарином, дигоксином). Его гипотензивная эффективность, нейтральность в отношении метаболических нарушений, продолжительный антигипертензивный эффект делают препарат очень удобным при включении его в состав пилюль для длительной комбинированной терапии фиксированными дозами (polipills). Использование комбинации лекарств в виде одной пилюли важно для больного в психологическом отношении, особенно для пожилых. Имеющиеся данные по эффективности использования таблеток с комбинированным составом не исключают возможности применения порознь составных частей лекарственного средства, хотя подобное «конструирование» может негативно сказаться на комплаенсе и эффективности лечения.

Таблица 1. Некоторые комбинированные препараты для лечения АГ и сопутствующих заболеваний, имеющих в составе амлодипин

Название препарата для комбинированной терапии	Состав комбинированной таблетки
Эксфорж	Амлодипин 5 мг + валсартан 160 мг + ГХТ 2,5 мг
Дуплекор	Амлодипин 5–10 мг + аторвастатин 10–20 мг
Престанс	Амлодипин 5 мг + периндоприл 5 мг
Кадуэт	Амлодипин 5–10 мг + аторвастатин 10 мг
Твинста	Амлодипин 5–10 мг + телмисартан 40–80 мг
Экватор	Амлодипин 5–10 мг + лизиноприл 10–20 мг
Конкор АМ	Амлодипин 5–10 мг + бисопролол 10–20 мг
Небилонг АМ	Амлодипин 5 мг + небиволол 5 мг
Апроваск	Амлодипин 5–10 мг + ирбесартан 150–300 мг
Эгипрес	Амлодипин 5–10 мг + рамиприл 5–10 мг

Препараты для комбинированной терапии, включающие амлодипин

Хорошая переносимость и редкость потенциально опасных взаимодействий с другими лекарственными средствами способствовали широкому распространению комбинированных лекарственных препаратов на основе амлодипина с другими лекарственными средствами для лечения сердечно-сосудистой патологии. Амлодипин вошел в состав ряда комбинированных препаратов для лечения АГ (фиксированные комбинации) в сочетании с сартанами (Эксфорж, Твинста, Апроваск), ИАПФ (Престанс, Экватор, Эгипрес), β-АБ (Конкор АМ, Небилонг АМ), а также в качестве средства для лечения больных с сочетанием АГ и гиперхолестеринемии (Дуплекор, Кадуэт); табл. 1. Знание средств, входящих в состав комбинированного препарата, может помочь при разборе побочных явлений и в редких случаях – непереносимости препарата.

Лекарственные взаимодействия

Широкое применение амлодипина в лекарственных комбинациях, в том числе у пожилых больных, не должно ослаблять внимания врача к проблеме лекарственных взаимодействий. В большинстве случаев мягкое побочное действие является следствием чрезмерной выраженности основного эффекта какого-либо из препаратов у данного больного, возможен фактор синергичного действия совместно назначаемого средства. В случае амлодипина важно отметить весьма значимое для пожилого возраста отсутствие лекарственного взаимодействия с варфарином, дигоксином. Не отмечено сведений о неблагоприятном взаимодействии с силденафилом. Сведения об известных

Таблица 2. Сведения о наиболее важных лекарственных взаимодействиях амлодипина

I. Эффект А нарастает, вплоть до побочных явлений	II. Эффект А снижается, вплоть до потери эффективности
Тиазидные и петлевые диуретики – гипотония, коллапс, может быть в отдаленные сроки	Индометацин и другие НПВП – задержка воды вследствие задержки натрия
β-АБ, верапамил, дилтиазем – угнетение сократимости миокарда, гипотония	Эстрогены – та же причина
ИАПФ – усиление вазодилатации, антиангинальный эффект растет	Симпатомиметики – противоположность основных фармакологических эффектов
Нитраты – возможны чрезмерная вазодилатация и гипотония	Препараты кальция – противоположность основных фармакологических эффектов
α-АБ – возможны чрезмерная вазодилатация и гипотония	
Нейролептики – возможна гипотония	
III. Амлодипин усиливает побочные эффекты препарата другой группы	**IV. Амлодипин ослабляет эффекты препарата другой группы**
Антиаритмики – хинидин, амиодарон – растет риск удлинения интервала *Q–T*, усиление отрицательного инотропного эффекта антиаритмиков	Симпатомиметики – противоположность основных фармакологических эффектов
Литий – усиление нежелательных нейротоксических эффектов	

на сегодня основных лекарственных взаимодействиях амлодипина с другими препаратами представлены в табл. 2.

Усиления эффекта амлодипина можно ожидать при одновременном назначении тиазидных и петлевых диуретиков (угроза гипотонии вплоть до коллапсов). Выраженная гипотония является нечастым, но важным осложнением для врача, наблюдающего данного больного; об этом следует информировать и больных автомобилистов молодого возраста. Комбинация β-АБ и верапамила (угнетение сократимости миокарда, гипотония) опасна также вследствие возможности угнетения атриовентрикулярной проводимости и выявлении скрытых ее дефектов, здесь необходим электрокардиографический (ЭКГ)-контроль. У больных со скомпрометированным интервалом *Q–T* ЭКГ-контроль может понадобиться и при назначении амлодипина вместе с ИАПФ, антиаритмики – хинидин, амиодарон (при совместном назначении растет риск удлинения интервала *Q–T*). Ряд фармакологических сочетаний амлодипина грозит гипотонией. Это сочетание с α-АБ и нитратами (возможна чрезмерная вазодилатация и гипотония), нейролептиками (гипотония). Ослабляется эффект амлодипина при совместном назначении индометацина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) вследствие задержки натрия, эстрогенов (та же причина), симпатомиметиков, препаратов кальция. Амлодипин может усиливать нежелательные нейротоксические эффекты терапии препаратами лития.

Литература

1. Yoshii T, Iwai M, Li Z et al. Regression of Atherosclerosis by Amlodipine via Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Stress Actions. Hypertens Res 2006; 29: 457–66.
2. Derosa G, Cicero AF, Carbone A et al. Different aspects of sartan + calcium antagonists association compared to the single therapy on inflammation and metabolic parameters in hypertensive patients. Inflammation 2014; 37 (1): 154–62.
3. Derosa G, Cicero AF, Carbone A et al. Results from a 12 months, randomized, clinical trial comparing an olmesartan/amlodipine single pill combination to olmesartan and amlodipine monotherapies on blood pressure and inflammation. Eur J Pharm Sci 2014; 51: 26–33.
4. Fogari R, Preti P, Zoppi A et al. Effects of amlodipine-atorvastatin combination on inflammation markers and insulin sensevity in normocholesterolemic obese hypertensive patients. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62 (10): 817–22.
5. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K et al. Restenosis and Clinical Outcome in Patients Treated With Amlodipine After Angioplasty: Results From Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). JACC 2000; 35: 592–9.
6. Packer M, OConnor C.M., Ghali J et al, for the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. N Engl J Med 1996; 335: 1107–14.
7. Диагностика и лечение сердечной недостаточности. Российские рекомендации (3-й пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 6 (Прил. 3).
8. Elliott WJ, Meyer PM. Effect of amlodipine on cardiovascular outcomes in hypertension clinical trials: traditional and network meta-analysis. J Am Soc Hypertens 2014; 8 (Issue 4, Suppl.): e68–e69.
9. De Zeeuw D, Remuzzi G, Paving HH et al. Albumiuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. Circulation 2004; 110 (8): 921–7.
10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of angiotenzin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345 (12): 851–60.
11. Viberti G, Wheeclon NM, for the Microalbuminuria ReductionWith VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valcartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy. Circulation 2002; 106 (6): 672–8.
12. Yamashita K, Kondo T, Muramatsu T et al. Effects of valsartan versus amlodipine in diabetic hypertensive patients with and without previous cardiovascular disease. Am J Cardiol 2013; 112 (11): 1750–6.
13. Ersoy C, Imamoglu S, Budak F et al. Effects of amlodipine on insulin resistense & tumor necrosis factor-alpha levels in hypertensive obese type 2 diabetic patients. Indian J Med Res 2004; 120 (5): 481–8.
14. Bakris G, Safaridis PA, Weir MR et al. Renal outcomes with different fixed- dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomized controlled trial. Lancet 2010; 375 (9721): 1173–81.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in Hugh-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin – Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blockers vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 228 (23): 2981–97.
16. Rahman M, Ford CE, Cutler JA et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 989–1002.
17. Sica DA. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial: what more have we learned? J Clin Hypertens (Greenwich) 2003; 5 (2): 159–67.
18. Tepel M, Hopfenmueller W, Scholze A et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 3605–12.
19. Kojima M, Ohashi M, Dohi Y, Kimura G. Titration of telmisartan, but not amlodipine, reduces urine albumin in diabetic patients treated with telmisartan-diuretic. J Hypertens 2013; 31 (1): 186–91.
20. Kerelakes DJ, Chrysant SG, Izzo JL et al. Olmesartane/amlodipine/hydrochlorthazide in participants with hypertension and diabetes, chronic kidney disease, or cardiovascular randomized, double-blind, parallel-group TRINITY study. Cardiovasc Diabetol 2012; 11: 134.
21. Flynn ER, Marbury DC, Sawyer RT et al. Amlodipine Reduces Inflammation despite Promoting Albuminuria in the Streptozotoci-Induced Diabetic Rat. Nephron Extra 2012; 2: 205–18.
22. Robles NR. Антагонисты кальция и прогрессирование почечной недостаточности. Consilium Medicum. 2010; 12 (5): 28–35.
23. Арутюнов А.Г, Арутюнов Г.П. Роль антагонистов кальция в нефропротекции: сложные вопросы, доказанные аспекты и перспективные исследования. Кардиология. 2014; 54: 67–75.
24. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al., VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. Lancet 2004; 363 (9426): 2022–31.
25. Danlof B, Sever PS, Poulter NR et al. 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 (9489): 895–906.
26. Nissen SE, Tuscu EM, Libby P et al, for the CAMELOT Investigators. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure. The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2004; 292 (18): 2217–26.
27. Максимова М.А., Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Роль S-амлодипина в комбинированной терапии артериальной гипертензии антагонистами кальция и бета-блокаторами. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (3): 236–40.
28. Pitt B, Byington RP et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events, PREVENT Investigators. Circulation 2000; 102: 1503–10.
29. Wald SD, Law M, Morris JK et al. Combination Therapy versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. Am J Med 2009; 122: 290–300.
30. Mancia G, Fagard R, Markiewitcz K et al. Рекомендации ESH и ESC по диагностике и лечению артериальной гипертонии Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC). Евраз. кардиол. журн. 2014; 1: 5–79.
31. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Возможности рациональной комбинированной антигипертензивной терапии: итоги международного клинического исследования ГЕМЕРА. Терапевт. арх. 2013; 85 (10): 10–22.
32. Карпов Ю.А. Оптимальное лечение артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца: аргументы в пользу комбинации периндоприла аргинина и амлодипина. Consilium Medicum. 2010; 12 (5): 51–6.
33. Искендеров Б.Г., Сисина О.Н., Каменева О.А. Оценка эффективности фиксированной дозы периндоприла и амлодипина у больных ишемической болезнью сердца, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 6: 47–54.
34. Jamerson KA, Devereux R, Bakris GL et al. Efficacy and Duration of Benazepril Plus Amlodipine or Hydrochlorthiazide on 24-Hour Ambulatory Systolic Blood Pressure Control. Hypertension 2011; 57: 174–9.
35. Bakris G, Briasoulis A, Danhof B et al. ACCOMPLISH Investigators. Comparison of benasepril plus amlodipine or hydrochlorthiazide in high-risk patients with hypertension and coronary artery disease, Am J Cardiol 2013; 112 (2): 255–9.
36. Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В., Зазулина А.Ю. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Кардиол. вестн. 2010; 5: 39–46.
37. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Батманова Н.Х. и др. Эффективность фиксированной комбинации амлодипин/валсартан у пациентов с гипертонической болезнью в госпитальных условиях. Кардиология. 2011; 51 (7): 27–31.
38. Барбараш О.Л., Зверева Т.Н. Комбинация сартана и антагониста кальция – новые горизонты в лечении резистентной АГ. Consilium Medicum. 2014; 16 (5): 5–10.
39. Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Вигдорчик А.В. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА. Системные гипертензии. 2010; 2: 18–26.
40. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Фиксированная комбинация валсартана и амлодипина в лечении резистентной и неконтролируемой артериальной гипертонии (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА-ЭКСТРА «Резистентная Гипертония АрТериальная – ЭКСфорж в Терапии Резистентной Артериальной гипертензии»). Системные гипертензии. 2011; 8 (1): 5–9.
41. Weber MA, White WB, Sica D et al. Blood Pressure Monitoring 2014; 19 (2): 90–7.
42. Neldam S, Edwards C, M Lang, R Jones, and TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Investigators Long-Term Tolerability and Efficacy of Single-Pill Combinations of Telmisartan 40–80 mg Plus Amlodipine 5 or 10 mg in Patients Whose Blood Pressure Was Not Initially Controlled by Amlodipine 5–10 mg: Open-Label, Long-Term Follow-Ups of the TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Studies Curr Ther Res Clin Exp 2012; 73 (1–2): 65–84.
43. Assaad-Khalil SH, Najem R, Sison J et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valtarsan and valtarsan/hydrochlorthiazide in high-risk patients and other subgroups. Vascul Health Risk Management 2015; 11 (1): 71–7.
44. Bramlage P, Fronk E-M, Wolf W-P et al. Safety and effectiveness of fixed-dose combination of olmesartan, amlodipine, and hydrochlorthiazide in clinical practice. Vascul Health Risk Management 2015; 11 (1): 1–8.
45. Punzi HA. Efficacy and safety of olmesartan/amlodipine/hydrochlortiazide in patients with hypertension not at goal with mono, dual or triple therapy : results of the CHAMPiOn study. Ther Adv Cardiovasc Dis 2014; 8 (1): 12–21.
46. Bobrie G, I-ADD Study Investigators. I-ADD Study: assessment of efficacy and safety profile of Irbesartan/amlodipine fixed-dose combination therapy compared with irbesartan monotherapy in hypertensive patients uncontrolled with irbesartan 150 mg monotherapy: a multicenter, phase III, prospective, randomized, open-label with blinded-end point evaluation study. Clin Ther 2012; 34 (8): 1720–34.
47. Кобалава Ж.Д. Фиксированная комбинация ирбесартан/амлодипин: эффективность и безопасность применения 4 дозовых режимов у пациентов с артериальной гипертонией. Кардиология. 2014; 54 (6): 15–20.
48. Печерина Т.Б., Ведерникова А.Г., Евдокимов Д.О. и др. Пострегистрационное исследование по сравнительной оценке эффективности применения фиксированной комбинации в лечении больных с умеренной и высокой степенью артериальной гипертензии. Кардиология. 2014; 54: 21–8.