

# Артериальная гипертензия: ВОЗМОЖНОСТИ амлодипина

И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова и соавторы\*

НИИ кардиологии им. А.А.Мясникова ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

\*Галаявич А.С. (Казанский медицинский университет); Барбараш О.Л. (Кемеровский кардиологический диспансер);

Бойцов С.А. (Москва); Гапон Л.И. (Тюменский кардиологический центр, филиал НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН); Гринштейн Ю.И. (Красноярская медицинская академия); Небиеридзе Д.В. (ГНИЦ профилактической медицины Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Москва); Никитин Ю.П., Симонова Г.И. (НИИ терапии Сибирского отделения РАМН, Новосибирск); Фомин И.В. (НИИ кардиологии, Нижний Новгород); Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург).

**А**нтагонисты кальция (АК) как класс лекарственных препаратов применяются в кардиологии более полувека и в настоящее время широко используются для лечения артериальной гипертензии (АГ). АК включают в себя большое количество лекарственных средств, различающихся по химической структуре, механизму действия, фармакокинетике, фармакодинамике, клиническим и побочным эффектам. К дигидропиридиновым АК III поколения относят амлодипин, фелодипин, лерканидипин и т.д.

## Фармакокинетическая характеристика амлодипина

Амлодипин отличается более предсказуемой эффективностью благодаря высокой биодоступности (60–80%), незначительными различиями в минимальной и максимальной концентрациях в течение суток и сверхдлительным действием (24–36 ч). Таким образом, по фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам амлодипин – «идеальный» лекарственный препарат для лечения АГ, ишемической болезни сердца в виде стенокардии напряжения и ангиоспастической стенокардии. Амлодипин не оказывает отрицательного действия на метаболические показатели, что особенно важно при лечении больных АГ, многие из которых имеют нарушения липидного, углеводного и пуринового обмена.

В многочисленных открытых и двойных слепых рандомизированных исследованиях у больных с мягкой и умеренной АГ амлодипин в дозе 5–10 мг 1 раз в сутки вызывал плавное снижение артериального давления (АД) и не оказывал влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Действие препарата начиналось через 1–2 ч после приема, достигало максимума через 6–8 ч и продолжалось

24–30 ч. При этом сохранялся нормальный суточный ритм АД и ЧСС. Минимальная эффективная доза амлодипина составляет 2,5 мг/сут, однако больший клинический эффект наблюдается при применении дозы в 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 примерно в 60% случаев. Одной из рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов считается сочетание дигидропиридинового АК с  $\beta$ -блокатором. Совместное назначение дигидропиридинового АК и  $\beta$ -блокаторов приводит к значительному снижению АД за счет взаимного потенцирования эффекта и существенно уменьшает риск появления побочных эффектов каждого из препаратов.  $\beta$ -Блокаторы уменьшают выраженность активации симпатической нервной системы, которая может возникать на начальном этапе лечения АК дигидропиридинового ряда, и тем самым противодействуют развитию тахикардии. Они уменьшают частоту возникновения и степень тяжести нежелательных эффектов дигидропиридиновых АК, связанных с избыточной вазодилатацией (покраснение кожных покровов, чувство жара и др.). Дигидропиридино-

вые АК в свою очередь снижают вероятность развития брадикардии в ответ на применение  $\beta$ -блокаторов. Учитывая метаболическую нейтральность АК, их совместное применение с  $\beta$ -блокаторами не должно приводить к развитию неблагоприятных метаболических сдвигов.

## Данные исследования КОРИФЕЙ

Высокая эффективность и безопасность комбинации АК с  $\beta$ -блокатором были доказаны в исследовании КОРИФЕЙ (КОРИол: оценка эффективности и безопасности у больных артериальной гипертензией), в котором изучали антигипертензивную эффективность и безопасность терапии карведилолом (Кориол, КРКА) и амлодипином (Тенокс, КРКА) у больных АГ. Карведилол – антигипертензивный препарат с комбинированным механизмом действия. Благодаря наличию двух стереоизомеров карведилол обеспечивает одновременную блокаду  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, что позволяет воздействовать на два патогенетических механизма развития АГ: селективная блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторов вызывает вазодилатирующий эффект, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления, которое в большин-

## Режим дозирования



### ТЕНОКС® (амлодипин)

Начальная доза при АГ и стенокардии составляет 5 мг 1 раз в сутки.

Поддерживающая доза при АГ составляет 2,5–5 мг/сут.

Максимальная доза 10 мг/сут.

При вазоспастической стенокардии препарат назначают в дозе 5–10 мг/сут в один прием.

Пациентам с пониженной массой тела или невысокого роста, лицам пожилого возраста, при нарушении функции печени в качестве гипотензивного средства Тенокс назначают в начальной дозе 2,5 мг, в качестве антиангинального средства – 5 мг.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.



стве случаев является ведущим звеном патогенеза АГ, а блокада  $\beta$ -адренорецепторов приводит к снижению влияния симпатической иннервации и подавлению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Исследование КОРИФЕЙ было многоцентровым открытым рандомизированным сравнительным контролируемым параллельным проспективным.

Рандомизация пациентов в группы контроля и лечения карведилолом проводилась с использованием программы генератора случайных чисел. После рандомизации пациенты контрольной группы продолжили лечение теми антигипертензивными препаратами, которые они получали до включения в исследование, т.е. получали терапию, которая используется в реальной клинической практике. Если, по мнению врача-исследователя, требовалось изменение антигипертензивной терапии, получаемой пациентом, то была возможна неоднократная замена как одного, так и двух антигипертензивных препаратов одновременно во время любого планового визита пациента. При изменении антигипертензивной терапии больной контрольной группы мог получать одновременно не более двух антигипертензивных препаратов из перечисленных ниже лекарственных средств: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ),  $\beta$ -блокаторы, диуретики, АК, кроме амлодипина,  $\alpha$ -блокаторы. Пациенты, рандомизированные в группу лечения карведилолом, начинали прием Кориола в дозе 12,5 мг/сут однократно утром в течение 2 нед. В дальнейшем при недостижении целевого уровня АД (не более 140/90 мм рт. ст., а при наличии сахарного диабета – не более 130/85 мм рт. ст.) доза карведилола увеличивалась дважды (до 25 и 50 мг/сут) с интервалом в 2 нед. Если на фоне лечения карведилолом в дозе 50 мг/сут пациент не достигал целевого уровня АД, к терапии добавляли АК амлодипин в дозе 5 мг/сут (Тенокс, КРКА) однократно утром на 2 нед, после чего оценивали эффективность комбинированной антигипертензивной терапии. При отсутствии антигипертензивного эффекта через 2 нед комбинированной терапии карведилолом и амлодипином (снижение систолического и/или диастолического АД менее чем на 10% от исходного) пациента выводили из исследования и ему давали рекомендации по дальнейшему лечению. После достижения целевого уровня АД больные продол-

жали лечение, на фоне которого оно было достигнуто. В случае выявления ускользания антигипертензивного эффекта терапии пациента переводили на следующую ступень.

Одной из целей исследования было сравнение эффективности и безопасности применения карведилола как при монотерапии, так и в комбинации с амлодипином, с произвольной антигипертензивной терапией.

## Материал и методы

В исследование были включены 208 пациентов с АГ, полностью соответствовавших условиям протокола (38% мужчин и 62% женщин). Средний возраст составил  $56,0 \pm 9,3$  года, длительность АГ –  $10,1 \pm 8,2$  года. Исходно кли-

ническое АД составляло  $151 \pm 14 / 94 \pm 9$  мм рт. ст.

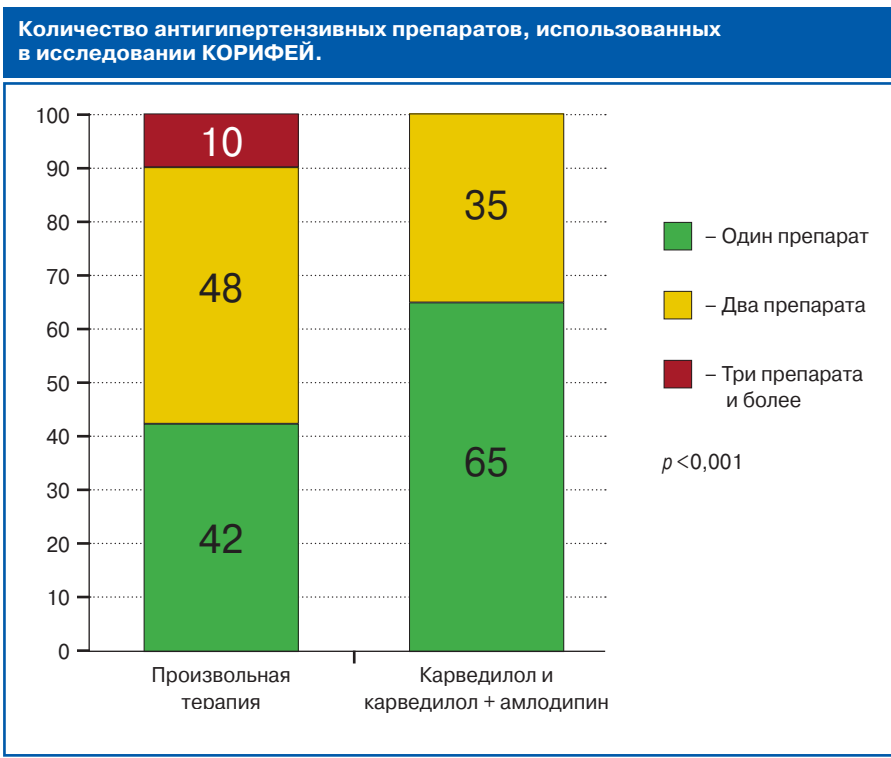
Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения «SAS, 6.12», предусматривающего возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценку динамики показателей на фоне лечения проводили с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm \text{std}$ .

## Результаты и обсуждение

В группе пациентов, получивших лечение карведилолом ( $n=141$ ), клиническое АД исходно составило  $155,5 \pm 14,2 / 96,5 \pm 7,5$  мм рт. ст. и ЧСС

п

п



77,3±8,4 уд/мин. За 16 нед лечения произошло снижение АД до 130,9±10,0/80,6±5,7 мм рт. ст. (ΔАД -24,6±14,6/-15,9±8,4 мм рт. ст.,  $p < 0,0001$ ) и ЧСС до 68,2±7,4 уд/мин (ΔЧСС -9,1±9,0 уд/мин;  $p < 0,0001$ ). На фоне монотерапии карведилолом в средней по группе дозе 29,6 мг/сут целевого уровня АД достигли 65% больных, которые продолжили проводимое лечение. Остальные пациенты были переведены на комбинированную терапию АК и β-блокатором, им добавляли амлодипин (Тенокс, КРКА) в дозе 5 мг/сут (см. рисунок). Комбинированная терапия

карведилолом и амлодипином позволила увеличить долю пациентов, достигших целевого АД, до 87%.

За это же время в группе произвольной антигипертензивной терапии (n=67) произошло снижение клинического АД с 156,9±12,0/96,1±6,9 мм рт. ст. до 131,9±12,1/81,8±5,9 мм рт. ст. (ΔАД -25,0±14,1/-14,3±7,7 мм рт. ст.,  $p < 0,0001$ ) и уменьшение ЧСС с 75,5±7,8 до 69,4±7,4 уд/мин (ΔЧСС -6,1±8,0 уд/мин,  $p < 0,0001$ ). Целевого уровня АД достигли 73% пациентов. В этой группе монотерапию разными классами антигипертензивных препаратов получали 42%, комбинирован-

ную терапию – 58% пациентов (см. рисунок). Наиболее часто использовали комбинацию ИАПФ с диуретиком или β-блокатором. Несмотря на то что за 16 нед лечения в обеих группах произошло одинаковое снижение АД ( $p=0,6$ ), его целевого уровня пациенты, лечившиеся карведилолом, достигали достоверно чаще (87% против 73% соответственно,  $p < 0,01$ ). При этом больные группы карведилола с амлодипином чаще достигали целевого уровня АД на фоне монотерапии ( $p < 0,001$ ). Нежелательные явления в обеих группах возникали редко, носили преходящий характер и не требовали отмены лечения. Таким образом, применение современных высокоэффективных антигипертензивных препаратов сверхдлительного действия как в виде моно-, так и комбинированной терапии позволяет оптимизировать лечение больных АГ. Комбинированная терапия амлодипином и карведилолом доказала свою высокую эффективность и безопасность у больных АГ и может широко использоваться в клинической практике.

### Выводы

1. Монотерапия карведилолом приводит к достоверному снижению АД и ЧСС с достижением целевого уровня АД у 65% больных.
2. При недостижении целевого уровня АД добавление к лечению амлодипина позволяет увеличить долю пациентов, достигших целевого АД, до 87%.
3. Как монотерапия карведилолом, так и его комбинация с амлодипином характеризуются хорошей переносимостью и низкой частотой развития нежелательных явлений.

— \* —