

# АМЛОДИПИН И S-АМЛОДИПИН В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ, УЛУЧШЕНИЕ ПРОГНОЗА

**В.Ю. Приходько**, д. мед. н., профессор; **Н.А. Масленникова**, **И.Р. Микропуло**, **Е.А. Кононенко**  
/Национальная медицинская академия последипломного образования  
имени П.Л. Шупика, кафедра терапии и гериатрии/

Среди пяти основных групп препаратов, рекомендованных для лечения артериальной гипертензии (АГ) международными и отечественными обществами кардиологов, существенное место занимают антагонисты кальция. Эта фармакологическая группа включает три класса препаратов, отличающихся друг от друга своими фармакологическими свойствами — производные дигидропиридина (нифедипин), фенилалкиламина (верапамил), бензотиазепина (дилтиазем). Наиболее широкое применение в клинической практике ведения больных с АГ нашли дигидропиридины. На сегодняшний день выделяют три поколения дигидропиридинов, каждое последующее из которых создавалось с целью усовершенствования фармакокинетики, фармакодинамики, уменьшения выраженности побочных эффектов. Ярким представителем третьего поколения дигидропиридинов является амлодипин. Амлодипин характеризуется высокой биодоступностью (60–80%) и незначительными колебаниями максимальной и минимальной концентрации в крови на протяжении суток. При приеме внутрь амлодипин полностью всасывается в тонком кишечнике, пища не влияет на его биодоступность, что позволяет принимать его после еды. Амлодипину свойственна высокая тканевая селективность, благодаря которой он практически не оказывает влияния на сократимость миокарда, функцию синусного узла и атриовентрикулярную проводимость. Длительность действия препарата составляет 24–36 часов, что обеспечивает эффективность при однократном приеме в сутки. Плазменные концентрации амлодипина достигают максимума примерно через 6 часов после приема препарата внутрь. Поэтому амлодипин (в отличие от нифедипина) не подходит для быстрого снижения артериального давления (АД). Амлодипин плохо проникает через гемато-энцефалический и гемато-плацентарный барьеры, поэтому не влияет на центральную нервную систему и развитие плода в период беременности (показан для лечения АГ у беременных). У людей пожилого возраста период полувыведения удлиняется. Возможно, именно последний эффект объясняет высокую эффективность препарата у больных пожилого возраста с изолированной систолической гипертензией. Антигипертензивное действие препарата проявляется через несколько дней (2–3 дня) после начала лечения, достигая максимума на 4–8 неделях. Поэтому не следует ждать мгновенного

действия после приема первой дозы, но и удваивать дозу следует не ранее чем через 1 месяц лечения. Начальная дозировка амлодипина составляет 5 мг/сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 10 мг. У больных с мягкой и умеренной АГ в качестве монотерапии амлодипин эффективен у 70–90% больных. Препарат метаболически нейтрален — не влияет на липидный спектр крови, уровень глюкозы, чувствительность к инсулину. Выраженность антигипертензивного эффекта не зависит от солевого состава рациона больного. Амлодипин эффективен и при солерезистентных, и при солечувствительных формах. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) не ослабляют антигипертензивное действие амлодипина в отличие от эффектов тиазидных диуретиков,  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), что делает его препаратом выбора у пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом, коллагенозами, регулярно принимающими НПВП. Благодаря постепенному началу действия и длительному периоду полувыведения при лечении амлодипином минимально выражена рефлекторная тахикардия или же ее проявления отсутствуют. Препарат не вызывает синдром отмены, поэтому случайный пропуск приема не приводит к развитию гипертензивной реакции.

Амлодипин продемонстрировал высокую эффективность и позитивное влияние на прогноз у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании ALLHAT у больных, получавших амлодипин, частота инсульта была на 7% ниже (у женщин на 16% ниже), чем у лиц, которым проводилось лечение хлорталидоном. Исследование ASCOT-BPLA, продолжавшееся 5,5 лет, продемонстрировало, что у лиц, получавших амлодипин, общая смертность была на 11% ниже, смертность от сердечно-сосудистых причин — на 24% ниже и частота инсультов — на 23% ниже, чем у больных, получавших атенолол. Учитывая, что большинство больных в этом исследовании получали статины, можно предположить, что такая протективная активность амлодипина связана с его синергическим взаимодействием со статинами. В исследовании PREVENT амлодипин (5–10 мг/сутки) не оказывал влияния на течение коронарного атеросклероза, однако снижал риск развития коронарных событий: в группе амлодипина общая смертность уменьшилась в среднем на 26%, риск инфаркта миокарда — на 6%,

P

потребность во вмешательствах на коронарных артериях — на 43%. В исследовании CAMELOT у больных ИБС амлодипин тормозил прогрессирование коронарного атеросклероза, в отличие от плацебо и эналаприла. Это объясняется тем, что 83% больных в исследовании CAMELOT получали статины. Таким образом, синергизм амлодипина и статинов усиливает протективные свойства амлодипина при коронарном и каротидном атеросклерозе.

Исследование CASIS продемонстрировало идентичность антиангинальных эффектов амлодипина и атенолола. При этом амлодипин в большей мере увеличивал продолжительность выполнения физической нагрузки на тредмиле до появления симптомов стенокардии (в среднем на 29% по сравнению с 16% при приеме атенолола). Однако наиболее эффективной оказалась комбинация амлодипина и атенолола, которая увеличивала продолжительность выполнения физической нагрузки на тредмиле до появления стенокардии в среднем на 39% и уменьшала число эпизодов ишемии миокарда во время суточного мониторирования ЭКГ на 72%, что позволяет рекомендовать комбинированную терапию амлодипином и блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов для усиления антиангинального эффекта. Важным свойством амлодипина является предупреждение приступов вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала), при которой применение  $\beta$ -адреноблокаторов не показано. В исследовании CAPARES показано благоприятное влияние амлодипина у больных после коронарной ангиопластики. В группе амлодипина потребность в повторных вмешательствах на коронарных артериях снижалась на 55%, а суммарный риск неблагоприятных исходов (смерть, инфаркт миокарда, аорто-коронарное шунтирование или ангиопластика) снижался на 35%. Исходя из классических данных, антагонисты кальция не показаны больным с сердечной недостаточностью (СН). В исследовании ELVERA показано снижение жесткости миокарда и улучшение диастолической функции левого желудочка, что объясняет положительные эффекты амлодипина при диастолическом типе СН. Кроме того, амлодипин продемонстрировал отсутствие отрицательного влияния на выживаемость пациентов при ХСН (исследования PRAISE-1, PRAISE-2).

Таким образом, в качестве антигипертензивного препарата применение амлодипина показано довольно широкому кругу больных. Клинические группы пациентов, которым предпочтительно назначать антагонисты кальция, в частности амлодипин, включают пациентов с:

- изолированной систолической гипертензией у людей пожилого возраста;
- АГ у больных с ИБС (в том числе, принимающих статины). Амлодипин в данном случае оказывает антигипертензивное, антиангинальное действие и потенцирует вазопротекторные и кардиопротекторные эффекты статинов;
- АГ у людей с выявленным каротидным атеросклерозом (утолщение комплекса интима-медиа и наличие бляшек в сонных артериях при УЗ исследовании сосудов шеи);

- АГ у больных сахарным диабетом или метаболическим синдромом;
- АГ у больных с диастолической и даже систолической дисфункцией левого желудочка;
- АГ у больных, которые принимают НПВП по поводу сопутствующей патологии (деформирующий остеоартроз, ревматоидный артрит и др.);
- АГ при стенозе почечных артерий при отсутствии оперативного лечения.

Все врачи, занимающиеся лечением АГ, хорошо знакомы с высокой эффективностью амлодипина. Однако определенные сложности при его длительном применении связаны с побочными эффектами: периферическими отеками, головной болью, приливами крови к лицу. Все побочные явления зависят от применяемой дозы препарата (увеличиваются при назначении дозы 10 мг/сутки).

Новым направлением в фармакологии является выделение изомеров из рацемической смеси. Амлодипин является рацемическим соединением, состоящим из равной пропорции двух изомеров (S и R). Показано, что S-амлодипин в 1000 раз сильнее связывается с дигидропиридиновыми рецепторами, обладает сосудорасширяющим и антиангинальным действием. S-амлодипин обладает большей фармакологической активностью, имеет более длительный период полувыведения (до 49,5 часов). В исследовании SESA, посвященном изучению эффективности и безопасности S-амлодипина, показана высокая эффективность этой формы амлодипина в дозе 2,5 и 5 мг. У части больных отмечались отеки при лечении рацемическим амлодипином, но после перевода их на S-амлодипин у 98,7% отеки существенно уменьшились. Особенностью S-амлодипина является возможность применения меньших доз с тем же клиническим эффектом, а учитывая дозозависимость побочных явлений, S-амлодипин можно считать более безопасным, особенно у людей пожилого возраста и больных с хронической почечной недостаточностью, заболеваниями печени. В субисследовании MICRO-SESA-1 показано, что при изолированной систолической гипертензии S-амлодипин снижает АД у 73,3% больных. Кроме того, показано, что степень антигипертензивного ответа коррелировала с возрастом больных (в более старшем возрасте препарат был более эффективен). Ни один из пациентов не отмечал отеков нижних конечностей. В субисследовании MICRO-SESA II показано, что частота ответа на S-амлодипин у людей пожилого и старческого возраста составляет 96,5%, при этом высокая эффективность препарата отмечена у больных с сопутствующим сахарным диабетом. Отеков нижних конечностей также не отметили ни у одного из обследованных. Таким образом, S-амлодипин можно считать эффективным и безопасным препаратом в лечении АГ не только у больных молодого и среднего возраста, но и у людей старших возрастных групп, наиболее склонных к проявлению побочных эффектов антигипертензивной терапии.

*Список литературы находится в редакции*