

Амлодипин: обзор клинических исследований

Н.А. Фельдшера, Е.Н. Семернин
НИИ Кардиологии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Амлодипин — антагонист кальциевых каналов дигидропиридинового ряда третьего поколения, блокирует медленные кальциевые каналы (каналы L-типа) и препятствует внутриклеточной гиперкальциемии и сокращению гладкомышечной клетки, оказывая сосудорасширяющее действие. Амлодипин обладает длительным действием, что позволяет применять его один раз в сутки. Амлодипин эффективно снижает артериальное давление, не влияя на частоту сокращений сердца у пациентов с артериальной гипертензией. Применяется также в лечении пациентов со стенокардией напряжения, в том числе эффективен при выраженном вазоспастическом компоненте ишемии. Препарат хорошо переносится, вызывая небольшое количество побочных эффектов. Применяется в комбинации с другими антиангинальными и антигипертензивными препаратами.

Фармакокинетика

При приеме внутрь амлодипин медленно и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта вне зависимости от приема пищи. Биодоступность амлодипина высока и составляет от 60 до 80%. Объем распределения препарата равен в среднем 20-21 л/кг массы тела, что значительно больше, чем у других представителей дигидропиридинового ряда. В сыворотке 95-98% дозы препарата связывается с белками плазмы. Максимальная концентрация амлодипина в крови достигается через 6-12 ч после приема. Длительность действия препарата обусловлена его медленным высвобождением из связи с рецепторами.

Биотрансформация амлодипина до неактивных метаболитов происходит в печени. Выводится препарат с мочой (около 10% в неизменном виде и около 60% в виде неактивных метаболитов) и с фекалиями. Период полувыведения амлодипина равен 35-50 ч. Стабильная равновесная концентрация (steady-state) достигается через 7-8 дней приема препарата.

При нарушенной функции печени время выведения амлодипина увеличивается, что характерно и для других антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. При приеме амлодипина не происходит нарушения толерантности к глюкозе, поэтому препарат может применяться у больных сахарным диабетом, а также бронхиальной астмой и подагрой.

Фармакодинамика

Влияние на артериальное давление и частоту сокращений сердца

В табл. 1 представлено влияние амлодипина на уровень систолического и диастолического АД, ЧСС и возникновение побочных реакций при применении препарата.

Влияние амлодипина (в виде блокирования медлен-

ных кальциевых каналов и снижения внутриклеточной гиперкальциемии) в 80 раз более выражено в отношении гладкомышечных клеток сосудов в сравнении с сократительным миокардом. Таким образом, снижение артериального давления под действием амлодипина происходит именно вследствие периферической вазодилатации. Амлодипин обладает выраженным гипотензивным действием в отношении как систолического, так и диастолического артериального давления. Однако степень снижения артериального давления различается, по данным разных авторов. Так, в исследовании Horwitz L.D. et al. [2] при применении 5-10 мг амлодипина в течение 10 нед. снижение систолического давления составило 13,1 мм рт. ст., диастолического — 12,2 мм рт. ст., а в исследовании Habeler G. et al. [5] при применении такой же дозы амлодипина в течение 27 мес. систолическое артериальное давление понизилось на 30,5 мм рт. ст., а снижение диастолического составило 20,7 мм рт. ст.

Амлодипин обладает длительным гипотензивным действием за счет большого периода полувыведения (35-50 ч), что позволяет ему контролировать артериальное давление равномерно в течение суток. Это приводит к сравнительно большей эффективности препарата в отношении контроля раннего утреннего подъема АД вне зависимости от времени приема (утром или вечером один раз в сутки) [10, 11, 12]. В исследовании Leenen F.H. et al. при перерыве в лечении АД сохранялось в пределах нормальных цифр даже на вторые сутки отмены препарата [13]. Максимальный гипотензивный эффект при терапии 5 мг амлодипина наступает лишь на 6-й нед. применения препарата, что делает целесообразным раннее увеличение дозы при неполном контроле уровня АД [14]. Препарат оказывает дозозависимое действие на уровень АД и характеризуется линейной зависимостью «доза — концентрация» в плазме крови. Так, при исследовании на здоровых волонтерах диастолическое АД снижалось при измерении стоя на

Влияние амлодипина на уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений

Авторы исследования	Дизайн	Кол -во пациентов	Доза препарата	Длит. лечения	Результаты		
					Снижение АД (мм рт. ст.)	ЧСС	Побочные реакции
Frishman W.H. et al., 1989 [1]	Р, ДС, ПК	125	5-10 мг	8 нед.	↓сАД на 12,8 ↓дАД на 10,1	Не изм.	
Horwitz L.D. et al., 1997 [2]	Р, МЦ, ПС, ПГ	123	5-10 мг	10 нед.	↓сАД на 13,1 ↓дАД на 12,2	Не изм.	
Lorimer A.R. et al., 1989 [3]	ДС, ПК, ПГ	106	5 мг	12 нед.	↓сАД на 11,9 ↓дАД		Хорошая переносимость
Lau et al., 1996 [4]	Р, ДС, Пер	65	5 мг		↓сАД на 22,3 ↓дАД на 12,3		Хорошая переносимость
Habeler G. et al., 1992 [5]	Открытое, несравнительное	62	5-10 мг	27 мес.	↓сАД на 30,5 ↓дАД на 20,7	Не изм.	Хорошая переносимость
Ajayi A.A. et al., 1995 [6]	Р, ПС, ПГ	20	5-10 мг	2-4-6 нед.	↓АД со 190/104 до 150/79	Не изм.	Хорошая переносимость
Sethi K.K. et al., 1994 [7]	ПС, ПК	20		4 нед.	↓сАД на 32 ↓дАД на 22	Не изм.	
Khokhani R.C. et al., 1993 [8]	Открытое, несравнительное	20	5-10 мг	4 нед.	↓АД со 162/100 до 139/85	Не изм.	Хорошая переносимость
Broadhurst P. et al., 1992 [9]		11	5-10 мг	6 нед.	↓АД со 169/104 до 146/92	Не изм.	Хорошая переносимость

Примечание: Р – рандомизированное, ПС – простое слепое, ДС – «двойное» слепое, ПК – плацебо-контролируемое, ПГ – параллельные группы, Пер – перекрестное, МЦ – многоцентровое, сАД – систолическое артериальное давление, дАД – диастолическое артериальное давление.

1,1; 4,8 и 8,0 мм рт. ст., при применении 2,5; 5 и 10 мг амлодипина соответственно [15].

При развитии гипотензивного действия амлодипина не происходит изменения частоты сокращения сердца, что выделяет препарат среди остальных представителей дигидропиридинового ряда. Кроме того, препарат хорошо переносится пациентами (табл. 1). Среди побочных эффектов – возможность развития отека голени и гиперемии, что свойственно всем препаратам дигидропиридинового ряда.

Влияние на ишемию миокарда

Антиангинальный эффект определяется особенностью механизма действия и обусловлен коронаролитическим воздействием препарата, что также определяет наиболее предпочтительный контингент больных. Эффект препарата максимален именно у пациентов с выраженным спастическим компонентом коронарной обструкции [17]. Однако амлодипин также широко применяется для лечения стабильной стенокардии напряжения, достоверно снижая частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии [18-22]. Одним из возможных благоприятных протективных эффектов амлодипина на состояние миокарда после эпизода ишемии считается его способность снижать кальциевую

перегрузку клеток, являющуюся причиной миокардиального повреждения [23]. Выгодным отличием амлодипина от более ранних антагонистов кальция считается отсутствие у него влияния на ЧСС, увеличение которой при физической нагрузке является одним из пусковых механизмов ишемии.

В исследовании **САРЕ** [16] оценивалось влияние амлодипина на продолжительность и частоту эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ИБС. При контрольном 48-часовом мониторинге ЭКГ наблюдалось уменьшение количества эпизодов ишемии. При оценке возможного проаритмогенного эффекта препарата у больных со стабильной стенокардией напряжения при добавлении амлодипина к традиционной терапии β-блокаторами и нитратами не наблюдалось возрастания эпизодов нарушения ритма.

Влияние на вегетативную нервную систему

Активация симпатического компонента вегетативной нервной системы является нежелательным побочным эффектом антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, обусловленным механизмом их действия (рефлекторная активация). В то же время при исследовании норадреналина в крови пациентов, принимающих амлодипин, не показано изменения его уровня по

сравнению с исходным [24–26]. При спектральном анализе не наблюдалось увеличения показателя LF/HF [27]. Таким образом, особенностью действия амлодипина является отсутствие активации симпатической нервной системы и развития рефлекторной тахикардии.

Влияние на активность ренина плазмы

Susaguri et al. [28] исследовали активность ренина плазмы и уровень норадреналина у пациентов с артериальной гипертензией при назначении амлодипина. Исследование проводилось через 1, 4 и 7 сут после начала терапии. В результате в ответ на снижение артериального давления при назначении амлодипина не наблюдалось активации симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем и уровни норадреналина и ренина плазмы оставались неизменными.

Влияние на массу миокарда левого желудочка

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании **TOMHS (Treatment of mild hypertension study)** проводилось сравнение 5 антигипертензивных препаратов: диуретика (хлорталидон), β-адреноблокатора (ацебутолол), антагониста кальциевых каналов (амлодипин), ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента (эналаприл малеат), антагониста α-адренорецепторов (доксазозин) и их возможного влияния на массу миокарда левого желудочка. Проведение исследования основывалось на доказанной связи между увеличением размеров левого желудочка и повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Исследование проводилось на 902 пациентах с мягкой артериальной гипертензией в течение более четырех лет. На первой ступени пациентам предлагался один из 5 антигипертензивных препаратов (в том числе амлодипин в дозе 5 мг/сут) или плацебо, а затем на второй ступени при неадекватном контроле артериального давления присоединялся второй препарат (хлорталидон в 5 группах пациентов и эналаприл в группе, ранее получавшей хлорталидон). Все препараты назначались один раз в сутки утром. Контрольные эхо-

кардиографические исследования проводились исходно, через 3, 12, 24, 36 и 48 мес. За время исследования наблюдалось значительное снижение уровня артериального давления, причем в группах ацебутолола и амлодипина процент изменения терапии был наименьшим, т.е. адекватный контроль артериального давления наблюдался в течение всего четырехлетнего периода наблюдения в дозах препаратов, не превышающих исходные. При исследовании динамики изменения массы миокарда левого желудочка оказалось, что наиболее выраженное снижение наблюдалось в группах амлодипина и хлорталидона, по сравнению с группами ацебутолола и плацебо. В ходе всего наблюдения выяснилось, что амлодипин снижает массу миокарда левого желудочка, что может уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (табл. 2, 3).

Влияние на прогрессирование атеросклероза сосудов

В связи с наличием ряда сообщений о возможном благоприятном влиянии антагонистов кальция на состояние эндотелия сосудов было проведено многоцентровое, проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование **PREVENT** [48]. В ходе этого исследования оценивалось изменение степени атеросклеротического поражения коронарных артерий и толщины интимомедиального слоя сонных артерий на фоне назначения амлодипина. Исследование проводилось на 825 пациентах с наличием подтвержденной с помощью коронарографии ишемической болезни сердца. Пациенты получали амлодипин в дозе 5 мг, которая при хорошей переносимости увеличивалась до 10 мг. В результате исследования не было получено достоверного различия в обеих исследуемых группах – активного лечения и контроля – в отношении прогрессирования атеросклеротического стенозирования коронарных сосудов. Напротив, отмечалось выраженное влияние амлодипина на прогрессирование атеросклероза в сонных артериях, выявляемое с помощью ультрасонографии. При этом в группе амло-

Таблица 2

Изменение эхокардиографических показателей в группах через 12 мес. лечения в исследовании TOMHS

Показатели	Группы пациентов						
	Ацебутолол	Амлодипин	Хлорталидон	Доксазозин	Эналаприл	Все препараты	Плацебо
МЖП, мм	-0,2	-0,6	-0,6	-0,8	-0,5	-0,5	-0,3
ЗС, мм	-1,0	-1,0	-0,9	-0,7	-0,7	-0,9	-0,7
ОЛЖ, мм ³	0,5	-0,3	-1,6	0,3	0,1	-0,2	-0,2
иМЛЖ, г/м ²	-5,9	-11,2	-15,6	-9,5	-6,2	-9,7	-6,9
иМЛЖ, г/м	-9,5	-15,5	-20,6	-12,9	-10,2	-13,8	-10,4
ПЖ, %	-3,0	-2,8	-1,7	-3,2	-2,7	-2,7	-1,6
Число пациентов	103	100	111	113	105	532	186

Примечание:

МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС – толщина задней стенки левого желудочка, ОЛЖ – внутренний объем левого желудочка, иМЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка (в расчете на площадь поверхности тела и рост), ПЖ – правый желудочек.

Изменения некоторых параметров в группах после лечения в исследовании ТОМНС

Показатели	Ацебутолол	Амлодипин	Хлорталидон	Доксазозин	Эналаприл препараты	Все	Плацебо
Выделение Na с мочой, ммоль/8 ч	-10,5	-9,4	-11,6	-6,1	-12,8	-10,1	-10,6
Точки физической активности	+111	+99	+92	+116	+88	+101	+73
↓дАД, мм рт. ст.	-13,1	-12,9	-12,3	-11,7	-11,5	-12,3	-8,6
↓сАД, мм рт. ст.	-17,0	-15,6	-17,7	-14,2	-14,7	-15,9	-9,1
Изм. ЧСС, уд./мин	-9,8	-1,8	-2,9	-1,8	-2,9	-3,9	-2,3

дипина наблюдалась регрессия интимо-медиального слоя на 0,046 мм, а в группе контроля – утолщение на 0,011 мм. В настоящее время доказана корреляция степени утолщения интимо-медиального слоя сонных артерий с частотой развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Также в исследовании **PREVENT** показана хорошая переносимость препарата, что отмечалось ранее другими исследователями, при этом частота побочных реакций сопоставима с группой плацебо (79% для амлодипина и 83% для плацебо). Дополнительное назначение ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента в группе амлодипина наблюдалось в два раза реже, чем в группе плацебо.

Клиническое применение

Артериальная гипертензия

Амлодипин эффективно снижает уровни систолического и диастолического артериального давления как при монотерапии, так и в составе комбинированной терапии (табл. 1). Амлодипин является конкурентноспособным препаратом при сравнении с другими антагонистами кальция и препаратами из других классов антигипертензивных средств (табл. 4).

При сопоставлении влияния амлодипина с влиянием других антагонистов кальция показана его большая эффективность в отношении уровня артериального давления в сравнении с верапамилом и дилтиаземом. Так, в исследовании Watts R.W. et al. [35] сравнивали амлодипин (5-10 мг) и дилтиазем с контролируемым высвобождением препарата (180-360 мг), при этом среднесуточное АД снижалось при применении амлодипина до 137/84 мм рт. ст., а при применении дилтиазема - до 143/86 мм рт. ст. По данным Lorimer A.R. et al. при сопоставлении с верапамилом амлодипин лучше контролировал АД в течение 24 ч после приема последней дозы, чем верапамил в течение 12 ч после последнего приема [39]. В многочисленных сравнениях амлодипина с другими дигидропиридиновыми антагонистами кальция он оказывал сопоставимое по величине, но значительно более длительное антигипертензивное действие [5, 10, 40]. При

этом выгодным преимуществом препарата перед другими антагонистами кальция дигидропиридинового ряда является отсутствие его влияния на частоту сердечного ритма, что позволяет назначать его пациентам с тахисистолией. Сходным с амлодипином эффектом на уровень АД обладают лишь антагонисты кальция последних поколений – лацидипин и мибефрадил.

В исследовании **ACCT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial)** [41] изучалась сравнительная эффективность амлодипина у пациентов различного возраста, пола и расы. Установлено, что препарат одинаково эффективен у гипертоников черной и белой рас и более эффективен среди женской популяции. Удобство применения препарата состоит также в длительном 24-часовом контроле уровня артериального давления и малом количестве побочных реакций.

Стенокардия

Амлодипин обладает выраженным коронаролитическим эффектом вследствие высокой селективности в отношении гладкомышечных клеток артериол. Возникающий при применении антагонистов кальция синдром обкрадывания значительно менее выражен у препаратов длительного действия, в том числе и у амлодипина. Наиболее благоприятный эффект амлодипин оказывает при применении у пациентов с выраженным динамическим компонентом коронарной обструкции. В исследовании Shahine R.A. et al. [17] пациенты с доказанной стенокардией вазоспастического характера показывали значительное уменьшение эпизодов стенокардии, частоты дополнительного применения нитроглицерина.

Однако амлодипин также широко применяется и для терапии стабильной стенокардии напряжения как в качестве монотерапии, так (чаще) и в составе комбинированной терапии.

В исследовании Van Der Vring J.A. et al. [42] исследовалась эффективность антагонистов кальция при добавлении к терапии β-блокаторами в лечении больных со стенокардией напряжения. Оценка производилась по изменению показателей велоэргометрического теста. В результате, хотя антагонисты кальция (в том числе и амлодипин в дозе 5-10 мг) не увеличивали длительность

Сравнительное антигипертензивное действие амлодипина с препаратами других групп

Авторы	Препараты сравнения	Длительность лечения	Количество больных	Результаты, ↓АД, мм рт. ст.
Frishman W.H. et al., 1994 [29]	Амлодипин 2,5-10 мг Атенолол 50-100 мг	8 нед	125	Амл ↓ с/дАД лежа на 12,8/10,1, стоя на 11,5/9,8 мм рт. ст. Атен ↓ с/дАД лежа на 11,3/11,7 стоя на 12,3/12,3 мм рт. ст.
Ding Y.A. et al., 1995 [30]	Амлодипин 5-10 мг Квинаприл 10-40 мг	28 нед		Оба не влияют на ЧССМ Амл ↓АД с 145/94 до 130/85 Квин ↓АД с 144/94 до 134/88
Errico M. et al., 1997 [31]	Амлодипин 5-10 мг Каптоприл 50-100 мг+ Гипотиазид 25-50 мг	12 нед		Амл ↓АД в течение 24 ч, в отличие от комбинации препаратов
Viscoper R.J. et al., 1997 [32]	Амлодипин 5-10 мг Мибефрадил 50-100 мг	12 нед	239	Амл ↓дАДна 13,2 у 19,5% , не влияет на ЧСС Миб ↓дАД на 11,5 у 23,3%, вЧСС на 5,5 уд/мин
Lorimer A.R. et al., 1998 [33]	Амлодипин до 10 мг Лизиноприл до 20 мг	12 нед	60	Амл ↓АД лежа на 20 (сист.) и 14 (диаст.), эффект 24 ч Лиз ↓АД лежа на 11(сист) и 7(диаст), эффект больше днем
Lefebvre J. et al., 1998 [34]	Амлодипин 5-10 мг Нифедипин GITS 30-60 мг Фелодипин ER 5-10 мг	8 нед	89	По ↓АД: Амл=Фел>Ниф Т/Р для сист. и диаст. АД: для Фел 5 мг – 0,07 и 0,1, Фел 10 мг – 0,23 и 0,31, Амл 5 мг – 0,22 и 0,31, Амл 10 мг – 0,45 и 0,58, Ниф 30 мг – 0,27 и 0,31, Ниф 60 мг – 0,24 и 0,40
Watts R.W. et al., 1998 [35]	Амлодипин 5-10 мг Дилтиазем 180-360 мг		30	↓АД при суточном мониторинговании до: Амл 137/84, Дилт 143/86 мм рт. ст.
Zannad F. et al., 1999 [36]	Амлодипин 5-10 мг Периндоприл 4-8 мг	60 дней	96	Т/Р для дАД: Амл 0,8, Пер 0,81 Т/Р для сАД: Амл 0,83, Пер 0,68 АД через 24 ч после отмены препарата ниже у Амлодипина
Videbaek L.M. et al., 1997 [37]	Амлодипин 5 мг Фелодипин ER 5 мг	2 нед	28	Р/Т для Амл 1,58, для Фел 4,43

Примечание:

сАД – систолическое АД, дАД – диастолическое АД, Т/Р – through-to-peak коэффициент, Р/Т – peak-to-through коэффициент.

нагрузки, они значительно задерживали появление ишемической депрессии сегмента ST, причем мибефрадил был эффективнее амлодипина, а амлодипин – дилтиазема. При этом применение мибефрадила ограничивалось большей частотой развития побочных эффектов в виде головокружения.

Эффективность монотерапии амлодипином в дозе 2,5-10 мг в сравнении с β-блокатором надололом оценивалась в исследовании Singh S. [43]. При этом амлодипин намного дольше задерживал развитие приступа стенокардии напряжения в сравнении с надололом (+21 и +8% соответственно). При сравнении амлодипина с динитратами оказалось [19], что амлодипин значительно эффективнее уменьшал продолжительность эпизо-

дов ишемии, увеличивал время до возникновения депрессии сегмента ST и приступа стенокардии и имел меньше побочных эффектов в сравнении с изосорбида динитратом. Аналогично также сравнение изосорбида мононитрата с амлодипином у пациентов со стенокардией напряжения, показывающее большее протективное действие амлодипина в сравнении с мононитратами в отношении миокардиального повреждения в ответ на нагрузочную ишемию. Такое повреждение встречается в 82% случаев при применении мононитратов и лишь в 48% случаев при использовании амлодипина [23].

В многоцентровое исследование CAPE, проводившееся в 10 европейских странах, включались пациен-

ты с наличием как минимум четырех эпизодов ишемии, по данным 48-часового мониторинга ЭКГ с общей длительностью ишемии более 20 мин [49]. Амлодипин значительно снижал частоту эпизодов депрессии сегмента ST и общее время ишемии (по данным ЭКГ), а также частоту болевых эпизодов ишемии и кратность дополнительного применения короткодействующих нитратов [50].

Влияние терапии амлодипином на прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца было оценено в исследовании **PREVENT**. Наблюдалось уменьшение числа госпитализаций, обусловленных дестабилизацией течения стенокардии и хронической сердечной недостаточности (61 в группе амлодипина и 88 в группе плацебо). Также при применении амлодипина наблюдалось уменьшение числа операций реваскуляризации миокарда (53 в сравнении с 85 в группе плацебо) вне зависимости от применения β -блокаторов, нитратов или липидснижающей терапии. Частота ангинозных приступов уменьшилась с 85 до 60.

Сравнительная оценка влияния на сердечно-сосудистую летальность антагониста рецепторов ангиотензина валсартана и антагониста кальция амлодипина проводится в исследовании **VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)**, которое в настоящее время не завершено. Рандомизировано 14400 пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска (гиперхолестеринемия $>6,5$ ммоль/л, креатинин сыворотки $>1,2$ мг/дл, ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка, сахарный диабет II типа, ИБС или инсульт в анамнезе). Пока не завершено также исследование **ALLHAT (Antihypertensive Lipid Lowering Heart Attack Trial)** [44], одним из направлений которого является сравнительная оценка влияния амлодипина на частоту развития нефатального инфаркта миокарда и коронарной смерти. В исследовании проводится сравнение четырех классов антигипертензивных препаратов: диуретика, антагониста кальция, α -блокатора и ингибитора АПФ в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных артериальной гипертензией с гиперхолестеринемией.

В метаанализе Kloner R.A. et al. [51] оценивалась безопасность применения антагонистов кальциевых каналов. Были включены сравнительные и несравнительные исследования амлодипина и нифедипина GITS. Показано, что у пациентов, получавших амлодипин, общая сердечно-сосудистая летальность, частота развития острого инфаркта миокарда и прогрессирования ИБС была значительно ниже аналогичных показателей для других антагонистов кальция.

Хроническая сердечная недостаточность

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании **PRAISE I (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study)** [45] проводилась оценка влияния нового антагониста кальция амлодипина на пациентов с хронической сердечной

недостаточностью. В исследование были включены 1153 пациента с фракцией выброса менее 30% и хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза. В результате показано снижение общего количества сердечно-сосудистых осложнений на 9%, снижение риска внезапной смерти на 16% в группе амлодипина в сравнении с плацебо. При этом изменение касалось исключительно пациентов с неишемическим генезом сердечной недостаточности, у которых наблюдалось снижение общего количества сердечно-сосудистых осложнений на 31% и снижение риска внезапной смерти на 46% при применении амлодипина.

В настоящее время проводится исследование **PRAISE II** для оценки роли амлодипина в терапии хронической сердечной недостаточности неишемического генеза (дилатационная кардиомиопатия). Показано уменьшение клинических симптомов и уровня норадреналина плазмы при применении амлодипина у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Ряд авторов связывает такой эффект амлодипина с ингибированием гиперпродукции NO и снижением миокардального повреждения.

Способ применения и дозировки

Амлодипин принимают 1 раз в сутки в связи с длительным периодом полувыведения и длительным адекватным контролем АД. При артериальной гипертензии и стенокардии обычная начальная доза препарата составляет 5 мг один раз в сутки. У большинства пациентов не требуется увеличение дозы, однако максимальная доза составляет 10 мг/сут. Не следует увеличивать дозу препарата в течение первой недели применения при недостаточном контроле уровня АД, так как максимальный эффект препарата развивается позднее.

Лекарственное взаимодействие.

Какой-либо корректировки дозы препарата не требуется при одновременном применении тиазидных диуретиков, β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ. Показано благоприятное влияние на уровень АД при одновременном назначении амлодипина с α -адреноблокаторами [46].

В исследовании Schwartz J.B. [47] проводилась оценка влияния амлодипина на фармакологический профиль дигоксина у здоровых волонтеров. Не показано изменение равновесной концентрации дигоксина (steady-state), а также АД или ЧСС при совместном применении препаратов.

Заключение

Антагонист медленных кальциевых каналов L-типа из группы дигидропиридинов амлодипин эффективен в моно- и комбинированной терапии артериальной гипертензии, терапии ишемической болезни сердца при выраженном коронароспазме, а также применяется в терапии хронической сердечной недостаточности неишемического генеза. Амлодипин

является препаратом длительного действия, что нивелирует резкие гемодинамические сдвиги, характерные для начального периода всасывания короткодействующих антагонистов кальция. Другой важной отличительной особенностью амлодипина от других антагонистов кальция дигидропиридинового ряда является отсутствие влияния на частоту сердечных сокращений, что расширяет возможности применения препарата. В многочисленных исследованиях наблюдалась хорошая переносимость амлодипина, причем процент побочных реакций при его использовании существенно не превышал аналогичный показатель в контрольной группе.

Abstract

Amlodipine is the dihydropyridinium calcium channel antagonist of the third generation which blocks slow calcium channels (L-type) and prevents intracellular calcium accumulation and smooth muscle contraction resulting in vasodilatation. Amlodipine is long-acting drug, that is why it can be used once a day. Amlodipine is effective in blood-pressure lowering therapy and it does not affect on heart rate in hypertensive patients. It is also can be used in patients with exercise-induced angina and especially effective in vasospastic angina. Amlodipine is well tolerated drug with minimal side effects. It can be used as the combination with other antihypertensive and antianginal drugs.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frishman W.H. et al. A randomized placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate systemic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988 12 Suppl 7 103-6.
2. Horwitz L.D. et al. Comparison of amlodipine and long-acting diltiazem in the treatment of mild or moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1997 10(11) 1263-9.
3. Lau C.P. et al. Relative efficacy and tolerability of lacidipine and amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension: a randomized double-blind study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996 28(2) 328.
4. Haberer G. et al. Effectiveness and tolerance of amlodipine in treatment of patients with mild to moderate hypertension. Results of long-term study with a new calcium antagonist. *Wien Klin Wochenschr* 1992 104(1) 16-20.
5. Ajayi A.A. et al. The efficacy and tolerability of amlodipine and hydrochlorothiazide in Nigerians with essential hypertension. *J Natl Med Assoc* 1995 87(7) 485-8.
6. Sethi K.K. et al. Amlodipine monotherapy in mild to moderate hypertension. *Indian Heart J* 1994 46(1) 17-20.
7. Khokhani R.C. et al. Amlodipine in mild and moderate hypertension: initial Indian experiment. *J Assoc Physicians India* 1993 41(10) 662-3.
8. Broadhurst P. et al. Intra-arterial monitoring of the antihypertensive effects of once-daily amlodipine. *J Hum Hypertens* 1992 6 Suppl 1 9-12.
9. Ishimitsu T. et al. Amlodipine, a long-acting calcium channel blocker, attenuates morning blood pressure rise in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999 26(7) 500-4.
10. Ferrucci A. et al. 24-hour blood pressure profiles in patients with hypertension treated with amlodipine or nifedipine GITS. *Clin Drug Invest* 1997 13 Suppl 1 67-72.
11. Nold G. et al. Morning versus evening amlodipine treatment: Effect of circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. *Blood Press Monit* 1998 3(1) 17-25.
12. Leenen F.H. et al. Persistence of antihypertensive effect after missed doses of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life. *British J Clin Pharmacol* 1996 41(2) 83-8.
13. Hayduk K. et al. Is initial dose titration of amlodipine worthwhile in patients with mild to moderate hypertension? *Current Med Res Opinion* 1999 15(1) 39-45.
14. Williams D.M. et al. Amlodipine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1988 28 11 990-8.
15. Lichten P.R., Fisher L.D. Analysis of arrhythmias in the Circadian Antiischemia Program in Europe (CAPE) study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999 33(1) 135-9.
16. Chahine R.A. et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *L Am Coll Cardiol* 1993 21(6) 1365-70.
17. Petkar S. et al. Amlodipine monotherapy in stable angina pectoris. *Indian Heart J* 1994 46(2) 85-8.
18. Steffensen R. et al. Effects of amlodipine and isosorbide dinitrate on exercise-induced and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Cardiovasc Drug Ther* 1997 11(5) 629-35.
19. 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.
20. Knight C.J. et al. Amlodipine versus diltiazem as additional antianginal treatment to atenolol. *Am J Cardiol* 1998 81(2) 133-6.
21. Hall R.J. A multicenter study comparing the efficacy and tolerability of nisoldipine coat-core and amlodipine in patients with chronic stable angina. *Current Ther Res Clin Exp* 1998 59(7) 483-97.
22. Rinaldi C.A. et al. Randomized, double-blind crossover study to investigate the effects of amlodipine and isosorbide mononitrate on the time course and severity of exercise-induced myocardial stunning. *Circulation* 1998 98(8) 749-56.
23. Golgsmith S.R. Effect of amlodipine and felodipine on sympathetic activity and baroreflex function in normal humans. *Am J Hypertens* 1995 8(9) 902-8.
24. de Champlain J. et al. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1998 16(11) 1357-69.
25. Siche J.P. et al. Effects of amlodipine on baroreflex and sympathetic nervous system activity in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2001 14(5 Pt 1) 424-8.
26. 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.
27. Sasaguri M. et al. Amlodipine lowers blood pressure without increasing sympathetic activity or activating the rennin-angiotensin system in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1997 53(3-4) 197-201.
28. Frishman W.H. et al. Amlodipine versus atenolol in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1994 73(3) 50-4.
29. Ding Y.A. et al. Comparison of amlodipine and quinapril on ambulatory blood pressure and platelet function in hypertension. *J Hum Hypertens* 1995 9(8) 637-41.
30. Errico M. et al. Evaluation of efficacy of amlodipine vs captopril/hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension. *Clin Drug Invest* 1997 13 Suppl 1 102-7.
31. Viscooper R.J. et al. A randomized, double-blind trial comparing mibefradil and amlodipine: two long-acting calcium antagonists with similar efficacy but different tolerability profiles. Mibefradil International Study Group. *J Hum Hypertens* 1997 11(6) 387-93.
32. Lorimer A.R. et al. Differences between amlodipine and lisinipril in control of clinic and twenty-hour ambulatory blood pressures. *J Hum Hypertens* 1998 12(6) 411-6.
33. Lefebvre J. et al. Comparative effects of felodipine ER, amlodipine and nifedipine GITS on 24 blood pressure control and through to peak ratios in mild to moderate ambulatory hypertension: a forced titration study. *Canadian J Cardiol* 1998 14(5) 682-8.
34. Wats R.W. et al. A placebo-controlled comparison of diltiazem and amlodipine monotherapy in essential hypertension using 24-h ambulatory monitoring. *Blood Press* 1998 7(1) 25-30.
35. Zannad F. et al. Double-blind, randomized, multicenter comparison of the effects of amlodipine and perindopril on 24h therapeutic coverage and beyond in patients with mild to moderate hypertension. General Physicians Investigators Group. *J Hypertens* 1999 17(1) 137-46.
36. Videbaek L.M. et al. Crossover comparison of the pharmacokinetics of amlodipine and felodipine ER in hypertensive patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997 35(11) 514-8.
37. Burris J.F. et al. Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988 12 Suppl 7 98-102.
38. Lorimer A.R. et al. A comparison of amlodipine, verapamil and placebo in the treatment of mild to moderate hypertension. Amlodipine Study Group. *J Hum Hypertens* 1989 3(3) 191-6.
39. Kalina Z. et al. Antihypertensive effect of amlodipine compared with nifedipine retard in patients with mild to moderate essential hypertension. *Bollettino Chimico Farmaceutico* 1998 137(7) 281-5.
40. Kloner R.A. et al. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. *Am J Cardiol* 1996 77 713-22.
41. Van Der Vring J.A. 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.
42. Singh S. Long-term double-blind evaluation of amlodipine and nadolol in patients with stable exertional angina pectoris. The investigators of Study 152. *Clin Cardiol* 1993 16(1) 54-8.
43. Davis B.R. et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. *Am J Hypertens* 1996 9 (4 Pt 1) 42-60.
44. Packer M. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996 335 1107-14.
45. Brown M.J. et al. Alpha-blockade and calcium antagonism: an effective and well-tolerated combination for the treatment of resistant hypertension. *J Hypertens* 1995 13(6) 701-7.
46. Schwartz J.B. Effects of amlodipine on steady-state digoxin concentrations and renal digoxin clearance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988 12(1) 1-5.
47. Pitt B. et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators. *Circulation* 2000 102(13) 1503-10.
48. Detry J.M. Amlodipine and the total ischemic burden: Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) trial – Methodology, safety and toleration. *Cardiology* 1994 85 Suppl 2 24-30.
49. Deanfield J.E. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994 24(6) 1460-7.
50. Kloner R.A. et al. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1998 81(2) 163-9.