



Современные антагонисты кальция: органопротективные и сердечно-сосудистые профилактические эффекты

К.м.н. В.Б. Красницкий, И.В. Кузнецова, д.м.н. М.Г. Бубнова

В клинической практике врачу часто приходится выбирать, какому препарату следует отдать предпочтение при назначении терапии. При этом выбор оказывается достаточно широким. Выраженность основного действия препарата, особенности его фармакодинамики, преимущества или, наоборот, негативный профиль воздействия в тех или иных клинических ситуациях, а также взаимодействие с препаратами других групп – знание данных моментов позволяет решить проблему правильного выбора лекарственного средства для пациента.

Антагонисты кальция (АК, синоним – блокаторы медленных кальциевых каналов) относятся к одному из основных классов препаратов, применяющихся для лечения артериальной гипертензии (АГ). Неоднократно описанные в литературе негативные последствия применения АК первого поколения, в основном, у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН), по-видимому, до сих пор препятствуют более широкому применению в клинической практике современных АК, имеющих отличный от них фармакодинамический профиль и доказавших свою эффективность во многих исследованиях.

АК – довольно разнородная группа лекарственных средств, отличающихся друг от друга по химической структуре, фармакодинамике, клиническим и возможным побочным эффектам. Основной механизм их действия – уменьшение поступления Ca^{++} через кальциевые L-каналы, чувствительные к АК. Строго говоря, АК не вступают в какой-либо антагонизм с ионами Ca^{++} и не блокируют кальциевые каналы, но влияют на их модуляцию, увеличивая и/или уменьшая продолжительность разных фаз состояния (фаза 0 – закрытые каналы, N1 и N2 – открытые каналы) и изменяя таким образом кальциевый ток.

Как известно, сокращение гладкомышечных клеток (ГМК) сосу-

дов зависит от концентрации Ca^{++} в цитоплазме, и если подавить трансмембранный вход Ca^{++} , его количество в цитоплазме клетки и ее готовность к сокращению уменьшатся. Все АК, расслабляя гладкие мышцы артериол, снижают уровень артериального давления (АД) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Из особенностей фармакокинетики АК следует отметить то, что они метаболизируются в печени и выводятся, в основном, с мочой. При заболеваниях почек фармакокинетика АК мало изменяется, тогда как при болезнях печени их период полужизни и биодоступность увеличиваются [1].

В литературе не отмечается эффект привыкания к АК. Это, по-видимому, объясняется тем, что длительное введение АК не оказывает существенного влияния на плотность и чувствительность рецепторов к ним в кальциевых каналах. При длительном применении верапамила и дилтиазема наблюдается их кумуляция. При этом время полужизни верапамила и его активного метаболита норверапамила увеличивается в два раза (до 10 ч), хотя активность последнего составляет 1/8 активности верапамила [1].

В клинической практике применяются препараты 3 подгрупп:



фенилалкиламины (верапамил), дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, исрадин и др.) и бензодиазепины (дилтиазем). Поскольку верапамил и дилтиазем проявляют определенное сходство между собой, их часто объединяют в одну условную подгруппу «недигидропиридиновые». По одной из классификаций с учетом органоспецифичности (Singh, 1986) препараты этой объединенной группы относятся к АК I типа, которые проявляют свое действие на сердце, сосуды и проводящую систему сердца. Дигидропиридиновые препараты относятся к АК II типа с преимущественно сосудистым эффектом (всего по этой классификации различают 4 типа АК). Между препаратами этих двух подгрупп действительно имеются существенные фармакодинамические различия и, в частности, в характере влияния на сердечно-сосудистую систему (табл. 1).

Так, дигидропиридиновые АК в отличие от верапамила и дилтиазема (проявляя свою высокую сосудистую селективность) значительно снижают ОПСС, практически не влияют на проводимость сердца и очень слабо влияют на его сократительную функцию.

В подгруппе дигидропиридинов по своим улучшенным (по сравнению нифедипином) характеристикам выделяются препараты длительного действия, в частности амлодипин. Главной его особенностью с точки зрения клинического применения является длительный период полувыведения (T_{1/2} равен 35–50 ч) и большая продол-

жительность действия (72 ч), что позволяет принимать его 1 раз в сутки и не требует создания ретардных форм. Его сывороточная концентрация и эффект нарастают в течение 5–7 дней лечения [2]. Действие амлодипина проявляется медленно, так как растворимость в жирах в 3–4 раза ниже, чем у нифедипина. Кроме того, он обладает в небольшой степени также свойствами дилтиазема, поскольку частично связывается с его рецепторами [1].

Антигипертензивная эффективность

Монотерапия АК в равной степени эффективна при I и II степени АГ [2]. Хорошая эффективность АК при лечении АГ была показана в многочисленных плацебо-контролируемых и сравнительных исследованиях. Антигипертензивный эффект АК дозозависимый [3–5]. Так, амлодипин в дозе 5–10 мг/сут у больных АГ в течение первых 4 недель снижает уровни артериального давления (АД) на 16/12,5 мм рт. ст. Нормализация или терапевтически значимое снижение уровней АД наблюдается у 61–91% пациентов.

По данным сравнительных исследований, АК снижают уровни АД по крайней мере столь же эффективно, как β-блокаторы, диуретики и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [6, 7, 8]. В завершеном крупном исследовании ALLHAT (33357 больных) амлодипин продемонстрировал равную антигипертензивную активность при

сравнении с хлорталидоном и лизиноприлом [8]. Разница наблюдалась лишь в том, что хлорталидон лучше снижал систолическое АД (САД), а амлодипин – диастолическое АД (ДАД). Вместе с тем профиль снижения АД в качестве результата лечения в группе амлодипина оказался более приемлемым, поскольку число случаев повышения или чрезмерного снижения уровня давления в этой группе было меньше, чем в других. Основываясь на результатах многоцентровых рандомизированных исследований, сегодня можно полагать, что ни один из основных классов антигипертензивных средств (АГС) не имеет существенного преимущества в снижении уровня АД.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Все АК вызывают расширение артериол и коронарных артерий. В большей степени это свойство присуще препаратам подгруппы дигидропиридинов. Характерным для них является отсутствие или слабое влияние на сократимость и проводимость (если они применяются в терапевтических дозах). Особенного внимания в этом отношении заслуживают долгодействующие препараты амлодипин и фелодипин. По гемодинамическому эффекту амлодипин близок другим дигидропиридинам – никардипину и нисольдипину, и отличается от верапамила и дилтиазема. Препарат снижает АД и ОПСС, увеличивает сердечный индекс и частоту сердечных со-

Таблица 1. Кардиальные и гемодинамические эффекты основных АК при нормальной функции сердца (адаптировано из Epstein M., 1998)

Эффект	Нифедипин	Дилтиазем	Верапамил	Фелодипин
Дилатация артериол	++++	++	++	++++
Дилатация коронарных артерий	++++	++	++	++++
Преднагрузка	0/↓	?	↓	0/↓
Посленагрузка	↓↓	↓	↓	↓↓
Сократимость	0/↓	↓	↓↓	0
ЧСС	↑	↓ или →	↓ или →	↓ или →
АВ-проведение	0	↓↓	↓↓↓	0
Синоатриальный автоматизм	0	↓↓	↓	?

Примечание: ++++ – максимальный положительный эффект, + – минимальный положительный эффект, ↓ – снижение, → – не влияет, ↑ – увеличение, 0 – отсутствие эффекта, ? – данные не однозначны



В подгруппе дигидропиридинов по своим улучшенным (по сравнению нифедипином) характеристикам выделяются препараты длительного действия, в частности амлодипин. Главной его особенностью с точки зрения клинического применения является длительный период полувыведения ($T_{1/2}$ равен 35–50 ч) и большая продолжительность действия (72 ч), что позволяет принимать его 1 раз в сутки и не требует создания ретардных форм.

кращений (ЧСС). Однако при длительном применении амлодипина реакция ЧСС уменьшается. Отрицательный инотропный эффект при применении амлодипина отсутствует или менее выражен, чем у нифедипина [1]. Профиль воздействия амлодипина на сердечно-сосудистую систему в сравнении с АК первого поколения имеет существенные отличия (см. табл. 1).

Рефлекторное повышение симпатического тонуса в большей степени выражено при лечении дигидропиридиновыми АК, особенно нифедипином. Недигидропиридиновые АК, наоборот, замедляют ЧСС. Они также вызывают снижение сократимости миокарда (отрицательный инотропный эффект) и замедление проводимости сердца.

Расширяя периферические сосуды, АК могут увеличить венозный возврат и сердечный выброс, т.е. преднагрузку. Этот эффект необходимо учитывать у больных АГ, у которых имеется гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) и его диастолическая дисфункция. Влияние АК на скорость расслабления ЛЖ сложное. Так как расслабление желудочков регулируется на разных уровнях, поэтому даже один и тот же препарат может влиять на него по-разному [2]. Например, у больных АГ и ИБС наполнение и опорожнение ЛЖ могут улучшаться за

счет уменьшения зон дискинезии вследствие антиишемического действия и снижения постнагрузки, как это наблюдается при лечении амлодипином. Напротив, нифедипин способен уменьшать степень диастолической дисфункции, и данное свойство может быть присуще другим дигидропиридином, которые сходны с ним по гемодинамическому эффекту [9].

АК оказывают ангиопротекторный эффект, обусловленный торможением агрегации тромбоцитов, уменьшением адгезии моноцитов и пролиферации ГМК, инактивацией ЭТ-I. В исследованиях VHAS (верапамил), PREVENT (амлодипин), INSIGHT (нифедипин) и ELSA (лацидипин) результаты оценки толщины интима-медиа показали, что АК замедляют развитие атеросклеротического поражения сонных артерий у больных АГ. Имеются сообщения о благоприятном влиянии, в частности, амлодипина на функцию эндотелия сосудов и их структуру, то есть предотвращение их ремоделирования. Так, в результатах проспективного плацебо-контролируемого исследования PREVENT (2000) отмечалось выраженное антиатеросклеротическое действие амлодипина в сонных артериях в виде регресса толщины комплекса интима-медиа на 0,046 мм против ее утолщения на 0,011 мм в группе контроля [10]. Это важный факт, поскольку в настоящее время доказана четкая корреляция степени утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий с частотой развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ).

Атеросклеротический эффект АК – их главный плеiotропный эффект. Он связан со способностью высоколипофильных (амлодипина) АК уменьшать агрегацию липопротеидов низкой плотности с мембранными липидами клеток, что лежит в основе повреждения клеток, дисфункции эндотелия и деструктивного воспаления, ассоциируемых с атеросклерозом [11]. Так, антиокислительное действие амлодипина (ингибирование перекисидации липидов) было под-

тверждено в экспериментальных условиях [12]. В клиническом исследовании CAMELOT у больных ИБС изучалась динамика состояния атеросклеротической бляшки в коронарных артериях [13]. Только на фоне терапии амлодипином (в отличие от эналаприла и плацебо) показано достоверное замедление роста атеромы, что в свою очередь ассоциировалось со снижением сердечно-сосудистых осложнений на 31%.

Клинические и гемодинамические эффекты вазоселективных дигидропиридинов III поколения (амлодипин, фелодипин, лерканидипин и др.), связанные с их способностью расширять коронарные артерии и периферические сосуды, позволяют успешно применять их не только при АГ и легочной гипертензии, но и стенокардии, ИМ, сердечной недостаточности, синдроме Рейно [14]. В исследовании Chahine R.A. et al. (1993) пациенты с доказанной стенокардией вазоспастического характера показывали значительное уменьшение эпизодов стенокардии, частоты дополнительного приема нитроглицерина [15]. В многоцентровом исследовании CAPE (1994) по данным 48-часового мониторинга ЭКГ амлодипин значительно снижал частоту эпизодов депрессии сегмента ST и общее время ишемии, а также частоту болевой ишемии и прием короткодействующих нитратов.

Влияние на сердечно-сосудистые осложнения

В последние годы целый ряд крупных клинических испытаний, таких как ALLHAT, VALUE, ASCOT и ACCOMPLISH, подтвердил клиническую пользу терапии, основанной на АК, в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений и снижении сердечно-сосудистой смертности.

По данным нескольких крупных сравнительных исследований с применением недигидропиридинов – верапамила и дилтиазема (INVEST, NORDIL, CONVINCENCE, VHAS, n = 51473) и трех сравнительных исследований с применением дигидропиридинов дли-



тельного действия – нифедипина ГИТС, амлодипина, фелодипина и исрадипина (STOP-2, ALLHAT, INSIGHT, n = 37238) было показано, что АК в сравнении с другими АГС (диуретики, ИАПФ и β-блокаторы) приблизительно в одинаковой степени снижали уровень АД и частоту возникновения «больших сердечно-сосудистых осложнений», включая ИМ, МИ и смерть от сердечно-сосудистых причин [16].

В другом метаанализе (64 рандомизированных клинических исследования, 9417 клинических событий), сравнивающим эффект монотерапии с плацебо или контролем, также подтвердилась статистически значимая сопоставимость пяти основных классов АГС как в отношении предупреждения коронарных событий (тиазидный диуретик – 14%, β-блокаторы – 11%, ИАПФ – 17%, АК – 15%), так и в отношении предотвращения МИ (38%, 17%, 22%, 34% соответственно). В то же время у АК отмечался дополнительный эффект в отношении предупреждения развития МИ.

При анализе рандомизированных клинических исследований оказалось, что снижение САД на 10 мм рт. ст. или ДАД на 5 мм рт. ст. сопровождается сходной клинической эффективностью различных АГС, а именно на 22% (17–27%) снижается риск коронарных событий и на 41% (33–48%) риск инсульта. Полученные данные свидетельствуют о том, что профилактическая польза АГС обусловлена прежде всего их гипотензивным эффектом как таковым.

Использование любых АК при остром ИМ и наличии признаков СН считается противопоказанным. Также они противопоказаны и при хронической СН (ХСН). Однако в исследовании PRAISE выявлено, что добавление амлодипина к терапии больных с выраженной ХСН оказывало дополнительное положительное влияние на показатели смертности. В этом отношении амлодипин выгодно отличается от других известных АК.

Установлено, что дигидропиридины длительного действия

снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пожилых больных [17]. В шведском исследовании STOP (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension), в котором участвовало 6614 пациентов, было продемонстрировано, что лечение фелодипином или исрадипином по эффективности и влиянию на смертность не отличалось от схемы лечения, включавшей диуретик и/или β-блокатор, либо ИАПФ (эналаприл или лизиноприл). Однако в группе АК риск развития ИМ и СН был выше, чем у больных, принимавших ИАПФ [18]. В свою очередь, в исследовании ТНОМ (1993) у не пожилых больных АГ (средний возраст 55 лет) была продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность длительного (средний период наблюдения 4,4 года) лечения амлодипином.

В упоминавшемся выше исследовании PREVENT оценивалось влияние амлодипина на прогноз больных ИБС. У больных, получавших амлодипин, наблюдалось уменьшение числа госпитализаций вследствие прогрессирования или дестабилизации течения стенокардии и СН, операций реваскуляризации миокарда.

Как известно, применение АК короткого действия при ИМ увеличивает смертность. Кроме того, как показали В.М. Psaty и соавт. (1995), применение дигидропиридинов короткого действия увеличивает риск развития ИМ у больных АГ по сравнению с терапией диуретиками и β-блокаторами. В то же время, по данным другого исследования дилтиазем и верапамил могут снижать риск повторного ИМ у больных с впервые возникшим ИМ без зубцов Q, которым противопоказаны β-блокаторы (Ryan и соавт., 1999). В настоящее время признано, что АК не улучшают общую выживаемость после ИМ [2]. Вместе с тем признается, что нужны дальнейшие исследования с новыми длительно действующими АК.

На основании приведенных данных можно сделать вывод, что **у больных АГ и ИБС стабильного течения применение длительно**

Сывороточная концентрация и эффект амлодипина нарастают в течение 5–7 дней лечения [2]. Действие амлодипина проявляется медленно, так как растворимость в жирах в 3–4 раза ниже, чем у нифедипина. Кроме того, он обладает в небольшой степени также свойствами дилтиазема, поскольку частично связывается с его рецепторами [1].

действующих АК может иметь преимущество перед препаратами в определенной части случаев, если учитывать их адекватный антигипертензивный и антиангинальный эффект, а также метаболическую нейтральность.

Хорошие результаты дает комбинированное использование препаратов АК с ИАПФ. Так, в исследовании EUROPA у пациентов с ИБС на фоне лечения комбинацией амлодипина с периндоприлом (при сравнении с общей группой, к терапии которой был добавлен только периндоприл) отмечалось более выраженное снижение частоты первичной точки (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, остановка сердца) и других исходов ИБС, отражающее синергизм в действии данных АГС [19].

Влияние на толерантность к физической нагрузке

При АГ и ИБС наблюдается снижение физической работоспособности. Это очень важный вопрос, поскольку переносимость физической нагрузки (ФН) существенно влияет на самочувствие больных, их активность в повседневной деятельности и качество жизни. Улучшение переносимости ФН на фоне применения АК, в основном, связывают с положительными гемодинамическими эффектами. При однократном приеме и в условиях длительного лечения препаратами данной группы отмечаются следующие эффекты: относительное уменьшение ЧСС, САД, двойного



произведения (ДП) и ОПСС. Снижение темпа прироста показателей нагрузки сердечно-сосудистой системы и потребности в кислороде при физической работе обеспечивает увеличение толерантности к ней. В свое время, в частности, на примере лечения больных АГ нифедипином и верапамилем это убедительно продемонстрировал Lund-Johansen в 1987 г. [20]. Подобные результаты при изучении эффективности АК были получены в работах многих других авторов. Так, существенное увеличение времени нагрузки до достижения субмаксимальной ЧСС при пробе с ФН отмечено на фоне как однократного, так и длительного приема форидона, нифедипина, верапамила и дилтиазема [3].

Многочисленные плацебо-контролируемые исследования показали, что АК снижают частоту приступов стенокардии и уменьшают депрессию сегмента ST при ФН [2]. В исследовании J.A. Van Der Vring et al. (1999) при добавлении АК, в том числе амлодипина, к β -блокаторам значительно задерживалось появление ишемической депрессии сегмента ST во время пробы с ФН.

АК уменьшают ДП при ФН, хотя на пике нагрузки оно не меняется. Это говорит о том, что при стабильной стенокардии АК, главным образом, снижают потребность миокарда в кислороде, а не повышают коронарный кровоток. Именно этим объясняется их антиишемический эффект. Выгодным отличием амлодипина при ФН от более ранних АК считается отсутствие у него влияния на ЧСС,

увеличение которого является одним из пусковых механизмов ишемии.

Влияние на гипертрофию левого желудочка

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором риска при АГ. Поэтому способность АГС при длительном применении уменьшать гипертрофию миокарда – важный критерий его эффективности. Наблюдающаяся регрессия ГЛЖ при лечении АК, как полагают, объясняется не только вазодилатацией, но и влиянием на процессы ремоделирования в тканях. Так, по экспериментальным данным при длительном применении АК уменьшалась выраженность гипертрофии миокарда и средней оболочки артерий. При применении нифедипина регрессия ГЛЖ сопровождается снижением содержания коллагена в миокарде [21]. Доказано, что регрессия ГЛЖ наблюдается при длительном лечении АК и, в частности, амлодипином [22].

J.D. Neaton и соавт. (1999) по результатам исследования ТНОМ показали, что на фоне продолжительного лечения больных с мягкой АГ амлодипин уменьшал ГЛЖ в такой же степени, как при лечении β -адреноблокатором (ацебутолол), α -адреноблокатором (доксазозин) и ИАПФ (эналаприл). Обзор всех проведенных исследований показал, что АК вызывают обратное развитие ГЛЖ в большей степени, чем диуретики, но в меньшей степени, чем ИАПФ [23].

Влияние на стенку сосуда

При АГ как одно из звеньев патогенеза развивается ремоделирование сосудов с изменением их структуры, механических свойств и местной регуляторной (эндотелиальной) функции. Наблюдается также перестройка микрососудистого русла с уменьшением числа или плотности капилляров. Поражение органов-мишеней при АГ во многом обусловлено именно этими процессами. Предупреждение или замедление их в определенной степени должно влиять

на клиническое течение болезни и прогноз. АК в этом отношении демонстрируют положительные качества.

По результатам исследований VHAS [24] и INSIGHT [25], верапамил длительного действия (Верапамил SR) и нифедипин, соответственно, превосходили диуретики по скорости замедления увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, при том, что не отличались от них своей антигипертензивной активностью и влиянием на сердечно-сосудистые осложнения.

АК благотворно влияют на микроциркуляторное русло при АГ, уменьшая величину отношения «толщина стенки / диаметр просвета» и увеличивая плотность капилляров, препятствуя, таким образом, ремоделированию сосудов. Применение дигидропиридиновых АК у больных АГ сопровождается значительным снижением жесткости сосудистой стенки [26, 27]. Кроме того, дигидропиридины длительного действия, в частности амлодипин, улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию за счет увеличения выработки NO [28, 29, 30].

Влияние на функцию почек

Ценными свойствами АК являются диуретический и натрийуретический эффекты, которые связаны с увеличением почечного плазмотока и непосредственным воздействием препаратов на канальцевую экскрецию натрия [1]. Микроальбуминурия (МАУ) расценивается как один из ранних неблагоприятных прогностических признаков и факторов риска поражения органов-мишеней при АГ и сахарном диабете. Снижение АД до целевых уровней и уменьшение МАУ, если таковая имеется, следует считать одними из главных промежуточных критериев эффективности АГС и профилактики почечной недостаточности.

По результатам разных исследований антигипертензивное лечение дигидропиридиновыми АК (нифедипин, фелодипин, амлодипин)

В исследовании PRAISE выявлено, что добавление амлодипина к терапии больных с выраженной ХСН оказывало дополнительное положительное влияние на показатели смертности. В этом отношении амлодипин выгодно отличается от других известных антагонистов кальция.

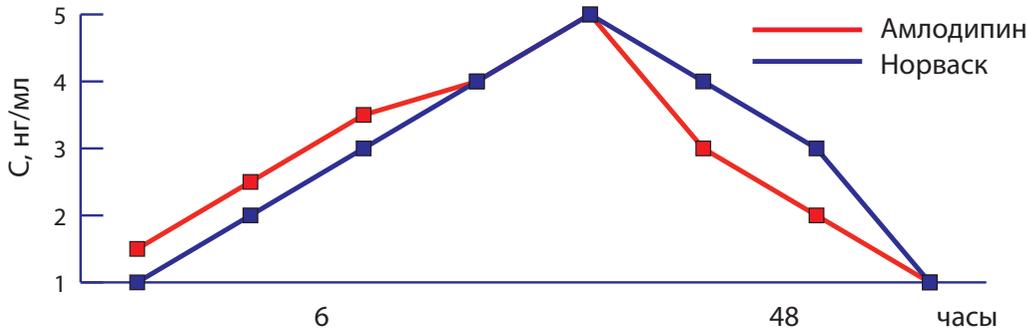


Рис. 1. Средние концентрации амлодипина в плазме крови после однократного приема Амлотона® и оригинального препарата

пин) у больных мягкой и умеренной АГ сопровождалось достоверным снижением МАУ, сравнимым с аналогичным эффектом при лечении ИАПФ и β-блокаторами [31]. Конечно, ИАПФ и блокаторы рецепторов АТ1 более эффективно снижают МАУ и являются препаратами первого ряда при АГ и нарушении функции почек [32, 33]. Однако в таких случаях (при наличии признаков поражения органов-мишеней) всегда применяется комбинированная антигипертензивная терапия. По мнению Е.И. Чазовой (2001), наиболее заметным ренопротективным эффектом обладают комбинации ИАПФ и АК.

С клинической точки зрения полезно обратить внимание на то, что применение АК позволяет избежать назначения мочегонных препаратов, которые оказывают неблагоприятное воздействие на липидный спектр плазмы крови, показатели электролитного и углеводного обмена.

Применение в клинической практике

Общим показанием для назначения АК является АГ, в том числе и стойкая, обусловленная повышением ОПСС [2]. По современным международным и национальным рекомендациям ВНОК преимущественными показаниями для

применения АК в клинической практике являются следующие состояния:

- АК дигидропиридиновые длительного действия (например, амлодипин) – изолированная систолическая АГ (пожилые больные), ИБС, стенокардия, атеросклероз сонных и коронарных артерий, беременность;
- АК недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем) – ИБС, стенокардия, атеросклероз сонных артерий, суправентрикулярная тахикардия.

Побочные эффекты и переносимость при длительной терапии

Побочные эффекты при применении АК известны и достаточно подробно описаны в разных руководствах. Хотелось бы обратить внимание лишь на некоторые аспекты этой темы. Побочные эффекты чаще встречаются при применении короткодействующих АК первого поколения и при использовании препаратов в больших дозах. Дигидропиридины короткого действия, особенно нифедипин, часто вызывают побочные эффекты. Полагают, что это связано с резким расширением сосудов (головная боль, приливы, отеки лодыжек) и последующим рефлекторным повышением симпатического тонуса (тахикардия) [2, 34]. При приеме нифедипина побочные эффекты наблюдаются в 10% случаев и реже бывают при лечении длительно действующими дигидропиридинами (амлодипин, фелодипин). Для недигидропиридинов (верапамил) из побочных эффектов чаще наблюдаются запоры, брадикардия и нарушения проводимости.

В настоящее время для постоянной терапии при АГ рекомендуются длительно действующие АК (амлодипин, фелодипин, Верапамил SR и др.). В то же время увеличение дозы любого антигипертензивного препарата при монотерапии выше средней терапевтической дозы не считается целесообразным, и в таких случаях показана комбинированная терапия.



Рис. 2. Дизайн исследования по оценке эффективности генерика амлодипина – Амлотона® в сравнении с оригинальным амлодипином



Длительно действующие АК второго поколения в указанной дозировке переносятся, как правило, хорошо. В частности, амлодипин в меньшей степени вызывает побочные реакции, например, рефлекторную тахикардию. Как считают, это связано с большим T1/2 амлодипина и относительно постоянной его сывороточной концентрацией [2]. Хорошая переносимость, стабильное влияние на гемодинамику и метаболическая нейтральность и безопасность терапии амлодипином была продемонстрирована в ряде крупных исследований.

В исследовании ASCOT-BPLA впервые установлено, что терапия, основанная на применении современных АГС – амлодипина и периндоприла, по сравнению с комбинацией β-адреноблокатора (атенолола) и тиазидного диуретика приводила не только к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, предотвращала появление новых случаев СД (на 30%), но и к статистически значимому снижению общей смертности (на 11%) [35].

Генерики амлодипина

Выгодное сочетание эффективности, безопасности и благоприятных фармакокинетических свойств обуславливают важную роль амлодипина в органопroteкции и профилактической терапии ССЗ. Однако в последние годы, наряду с эффективностью и безопасностью, большое значение придается фармакоэкономическим показателям. В этой связи ведущие эксперты в области рационального применения лекарственных средств рекомендуют использование качественных генерических препаратов.

Мировой опыт показывает, что гарантией терапевтической эквивалентности (одинаковой степени эффективности и безопасности) генерика оригинальному препарату являются доказательства его фармацевтической эквивалентности и биоэквивалент-

ности, полученные в корректно проведенных исследованиях. Генерик считается биоэквивалентным оригинальному препарату в том случае, если его фармакокинетическая кривая, определенная в исследовании здоровых добровольцев, не более чем на 15–20% отличается от таковой оригинального препарата.

Таким генериком, содержащим в качестве действующего вещества амлодипин, является Амлотоп® (ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА»). Его биоэквивалентность оригинальному препарату амлодипина была установлена на здоровых добровольцах в адекватном исследовании, проведенном Ю.Б. Белоусовым и соавт. (на кафедре клинической фармакологии РГМУ) (рис. 1).

Фармакокинетическое исследование выявило практически одинаковый профиль концентрации в крови Амлоптопа® в сравнении с оригинальным препаратом [36]. В настоящее время в ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ завершено рандомизированное перекрестное, сравнительное исследование, в которое было включено 30 больных, страдающих АГ (I и II степени) и ожирением. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Первые результаты статистического анализа свидетельствуют о том, что Амлотоп® и оригинальный препарат (Норваск®, Pfizer) практически сходны по антигипертензивному действию. Не было также отмечено статистически значимых различий в переносимости препаратов.

Заключение

АК эффективно снижают уровни АД. При этом их антигипертензивная активность сравнима с таковой препаратов других основных групп, применяющихся для лечения АГ. При длительном применении у больных АГ выявляются четкий органопротективный эффект: они уменьшают ГЛЖ, препятствуют процессам ремоделирования сосудов и микрососудистого русла,

Генерик считается биоэквивалентным оригинальному препарату в том случае, если его фармакокинетическая кривая, определенная в исследовании здоровых добровольцев, не более чем на 15–20% отличается от таковой оригинального препарата. Таким генериком, содержащим в качестве действующего вещества амлодипин, является Амлотоп® (ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА»).

а также положительно влияют на функцию эндотелия. АК проявляют диуретический и натрийуретический эффекты, не влияя при этом на экскрецию калия, и уменьшают микроальбуминурию. Препараты этой группы не ухудшают липидный обмен и гликемический профиль. Важным достоинством этого класса антигипертензивных средств является сердечно-сосудистое профилактическое действие: снижение смертности и риска сердечно-сосудистых осложнений, хороший антиишемический и антиангинальный эффекты.

Сравнимое с препаратами других групп небольшое количество побочных эффектов и хорошая переносимость при длительной терапии отличает длительнодействующие АК, такие как амлодипин. Их преимущества (гемодинамический профиль, метаболическая нейтральность и др.) становятся очевидными при назначении комбинированной терапии. Пожалуй, единственным абсолютным противопоказанием для назначения АК является выраженная СН. Однако применение амлодипина (в комбинации с ИАПФ, диуретиками и β-блокаторами) при СН считается оправданным (исследование PRAISE) ввиду позитивного влияния на показатели смертности в комбинации с базовой терапией больных ХСН [37]. ☺

Литература
→ С. 134–135