

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ ДУАКТИНА

*Е.Г. Купчинская, Л.В. Безрогная*

*Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, Киев*

**Ключевые слова:** антагонисты кальция третьего поколения, амлодипин, дуактин, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность.

Антагонисты кальция (АК) — одни из наиболее применяемых антигипертензивных средств. По выраженности влияния на сосуды или миокард и проводящую систему сердца препараты существенно отличаются: дигидропиридиновые АК характеризуются высокой сосудистой селективностью, недигидропиридиновые АК — отрицательным хроно- и инотропным эффектом, вазодилатирующие свойства у них представлены менее выражено. По силе действия на гладкомышечные клетки сосудов дигидропиридиновые производные значительно превосходят недигидропиридиновые АК (таблица).

Высокая сосудистая селективность дигидропиридиновых АК имеет положительные и отрицательные стороны. Выраженное сосудорасширяющее действие позволяет назначать эти препараты широкому кругу больных с артериальной гипертензией, в частности, с сопутствующей сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца

(ИБС), нарушениями проводимости, пациентам пожилого возраста, у которых, как правило, диагностируют систолическую дисфункцию миокарда. Важно, что вазоселективные АК можно также комбинировать с  $\beta$ -адреноблокаторами в случае необходимости усиления антигипертензивного и/или антиишемического эффекта.

Нежелательное следствие вазодилатации — активация симпато-адреналовой системы с рефлекторным увеличением частоты сердечных сокращений и повышением потребления миокардом кислорода. Вазоселективность лежит также в основе таких негативных эффектов лечения, как гиперемия кожи, головная боль, головокружение. Дигидропиридиновые производные короткого действия увеличивают риск кардиальных осложнений у больных с ИБС, и в виде монотерапии им противопоказаны. Назначать их следует только совместно с  $\beta$ -адреноблокаторами.

Недигидропиридиновые АК, уменьшающие потребление миокардом кислорода, благодаря отрицательному хроно- и инотропному действию, имеют преимущество перед дигидропиридиновыми производными в применении при ишемической болезни сердца, аритмиях. Однако это ограничено у пациентов со снижением систолической функции сердца, при нарушениях атрио-вентрикулярной проводимости. Комбинация верапамила и дилтиазема с  $\beta$ -адреноблокаторами противопоказана в силу суммации их отрицательного действия на проводимость и сократимость миокарда.

Селективные антагонисты кальция третьего поколения — амлодипин, лацидипин и лерканидипин — лишены недостатков недигидропиридиновых производных. Не изменяя сердечного ритма и не угнетая сократимости сердечной мышцы, они снижают потребление кислорода миокардом вследствие уменьшения постнагрузки, улучшения коронарного кровотока и благоприятного влияния на диастолу, повышают толерантность к физической нагрузке за счет энергетически более эконом-

Таблица. Отношение влияния АК на сосуды и миокард

Антагонисты кальция	Отношение влияния сосудов/миокард
<i>Дигидропиридиновые</i>	
Нифедипин	10
Амлодипин	100
Исрадипин	100
Никардипин	100
Низолдипин	1000
<i>Недигидропиридиновые</i>	
Верапамил	3
Галлопамил	3
Дилтиазем	3

ного ее выполнения, эффективно комбинируются с  $\beta$ -адреноблокаторами. Доказана безопасность применения одного из них (амлодипина) у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [9].

Амлодипин как представитель третьего поколения производных дигидропиридина также лишен недостатков препаратов первых двух поколений этой подгруппы АК.

Он отличается длительным и стабильным антигипертензивным эффектом при однократном приеме из-за значительного периода полужизни. У амлодипина он наибольший — до 40—50 ч. Отсутствие резких колебаний концентрации препарата в крови и постепенное снижение АД при приеме амлодипина предупреждают активацию контррегуляторных механизмов в виде стимуляции симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем с последующей рефлекторной тахикардией. Плавность и продолжительность действия амлодипина позволяет эффективно контролировать АД в течение суток при однократном его введении и применять у пациентов с ИБС в качестве монотерапии.

В Европейских рекомендациях по лечению гипертензии (2003) отмечено благоприятное влияние на жизненный прогноз снижения АД *per se*, но в то же время подчеркнута, что определенные классы препаратов имеют преимущества у специфических групп пациентов с АГ [4]. Например, назначение тиазидных диуретиков более целесообразно для предупреждения развития и прогрессирования сердечной недостаточности, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II — при сахарном диабете, нарушениях функции почек, поражениях органов-мишеней (инсульт, гипертрофия левого желудочка),  $\beta$ -адреноблокаторов — при ИБС. Блокаторы рецепторов ангиотензина II более эффективны чем  $\beta$ -адреноблокаторы в предупреждении инсульта и у пожилых пациентов. Антагонисты кальция имеют преимущество перед остальными антигипертензивными препаратами в замедлении прогрессирования атеросклероза. Их применение показано при лечении больных с АГ, имеющих:

- ИБС;
- дислипидемии;
- сахарный диабет;
- нарушения мозгового кровообращения;
- поражение паренхимы почек;
- изолированную систолическую гипертензию;
- у пациентов среднего и пожилого возраста.

Среди АК третьего поколения амлодипин — наиболее изученный и часто применяемый препарат.

**Амлодипин у больных с ишемической болезнью сердца.** Антиишемический и антиангинальный эффект амлодипина обусловлен его способностью снижать потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения постнагрузки, улучшения коронарного кровотока вследствие вазодилатации сосудов сердца и предупреждения их спазма, улучшения функции эндотелия (увеличение продукции NO и уменьшение синтеза эндотелина-1), увеличения времени диастолической перфузии мио-

карда за счет благоприятного влияния на диастолу. Способность амлодипина расширять эпикардальные коронарные артерии лежит в основе антиишемического действия амлодипина при вазоспастической стенокардии.

Высокая эффективность амлодипина при ИБС продемонстрирована в исследовании CAPE II (Circadian Anti-ischemia Program in Europe II), в котором препарат хорошо уменьшал частоту развития приступов стенокардии и эпизодов безболевой ишемии, а его комбинация с атенололом была более эффективной, чем совместное применение дилтиазема и изосорбид-5-моонитрата [3].

При нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без элевации сегмента ST амлодипин используется в качестве антиишемической терапии как препарат второго ряда — в случае непереносимости  $\beta$ -адреноблокаторов наличия противопоказаний к их назначению, а также с целью оптимизации лечения — для усиления антиишемического или антигипертензивного действия при недостаточной эффективности максимально переносимых доз  $\beta$ -адреноблокаторов и нитратов [1, 2].

Положительное влияние амлодипина на прогноз у пациентов с ИБС после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) было показано в исследовании CAPARES (Coronary Angioplasty Amlodipine in Restenosis Study, 2000) [5]. Смертельный исход, инфаркт миокарда, коронарное шунтирование или повторную ангиопластику в группе приема амлодипина наблюдали у 9,4% пациентов, в группе плацебо — у 14,5% ( $P = 0,049$ ). Амлодипин существенно снизил частоту приступов стенокардии и ишемии при ежедневной активности и проведении стресс-теста с нагрузкой у больных после ЧТКА. Это свидетельствует о необходимости назначения адекватной антиишемической терапии таким больным, несмотря на успешно проведенную ангиопластику, клинический эффект которой бывает ограничен из-за распространенности атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

**Антигипертензивная эффективность амлодипина** сравнима с таковой других препаратов первого ряда. В исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertensive Study, 1993) амлодипин так же эффективно снижал АД, как ацебутолол, хлорталидон, доксазозин и эналаприл, однако приверженность больных к лечению была наивысшей в группе антагониста кальция. На протяжении 4,4 лет исследования только при применении амлодипина она была более 80%.

В одном из крупнейших исследований по изучению эффективности антигипертензивной терапии ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, 2002) амлодипин не уступал хлорталидону и лизиноприлу по влиянию на общую смертность и развитие первичной конечной точки (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда), частота которой при использовании хлорталидона составила 11,5%, лизиноприла — 11,4% и амлодипина — 11,3% [12].

В 2004 году оглашены окончательные результаты исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), в котором приняли участие около 15 тыс. пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в возрасте 50 и более лет. Первоначально предполагалось доказать, что при одинаковом снижении уровня АД блокатор рецепторов ангиотензина II валсартан более эффективно предупреждает сердечно-сосудистые осложнения, чем амлодипин. Однако результаты исследования показали, что последний не уступает валсартану по влиянию на общую смертность, частоту развития фатального и нефатального ИМ, внезапной сердечной смерти, случаев тромболизиса или коронарной ангиопластики [6].

По антигипертензивной эффективности амлодипин не уступает и блокатору рецепторов ангиотензина II кандесартану. В исследовании CASTLE (Candesartan and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy, 2001) амлодипин и кандесартан одинаково контролировали уровень АД у пациентов с мягкой АГ.

Результаты досрочно прекращенной антигипертензивной ветви исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, 2005), в котором оценивали эффективность новой стратегии лечения АГ амлодипином и ингибитором АПФ в сравнении с традиционной терапией β-адреноблокатором и диуретиком, показали явное преимущество антагонистов кальция (амлодипин) перед β-адреноблокаторами (атенолол). В этом крупнейшем европейском рандомизированном клиническом испытании, посвященном лечению АГ, сравнивали эффективность влияния амлодипина (5—10 мг/сут) в виде монотерапии и в сочетании с ингибитором АПФ периндоприлом (4—8 мг/сут) с эффективностью атенолола (50—100 мг/сут) или его сочетания с диуретиком бендрофлуметиазидом (1,25—5 мг/сут) на частоту развития фатального и нефатального ИМ у пациентов с АГ, имеющих не менее трех факторов сердечно-сосудистого риска. Исследование планировалось закончить через 5 лет или по достижении 1150 первичных конечных точек, однако было прекращено досрочно ввиду явного преимущества амлодипина перед β-адреноблокатором атенололом в отношении предотвращения кардиоваскулярных осложнений [10].

**Амлодипин у больных с сердечной недостаточностью.** Его действия изучали в исследовании PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation, 1996), охватившем 1153 пациента со снижением фракции выброса менее 30% вследствие поражения сердца ишемической и неишемической этиологии. Добавление амлодипина к стандартной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и сердечными гликозидами у больных с застойной сердечной недостаточностью, обусловленной неишемической кардиомиопатией, позволило снизить смертность от всех причин на 46%. Результаты исследования продемонстрировали безопасность применения амлодипина у пациентов с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью [9].

**Антиатеросклеротическое действие амлодипина** доказано в исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial, 2000), в котором его сравнивали с плацебо по возможности влияния на замедление и обратное развитие атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. Амлодипин не предупреждал прогрессирование атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, но значительно замедлял утолщение комплекса интима-медиа в области общей сонной артерии. Расхождение в выраженности влияния амлодипина на атеросклеротическое поражение различных участков сосудистого русла объясняют различиями в чувствительности двухмерной ультрасонографии и коронарной ангиографии в отношении выявления ранних атеросклеротических изменений в артериях. Результаты этого испытания подтвердили существующие экспериментальные данные об антиатерогенных эффектах амлодипина [11]:

- подавление миграции гладкомышечных клеток;
- ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток;
- блокада митогенных факторов роста (тромбоцитарного фактора роста и холестерина);
- замедление синтеза коллагена;
- подавление агрегации тромбоцитов;
- благоприятный эффект на ЛПВП/ЛПНП;
- повышение экспрессии гена рецепторов ЛПНП;
- снижение напряжения стенки сосудов;
- подавление экспрессии гена ГМГ-КоА редуктазы;
- уменьшение обусловленной холестерином проницаемости мембран для кальция.

**У пациентов пожилого возраста** амлодипин наряду с диуретиками и блокаторами рецепторов ангиотензина II является средством первого выбора в силу плавности и стабильности антигипертензивного эффекта, хорошей переносимости при длительном применении, частого сочетания АГ у данной категории лиц с патологией (ИБС, атеросклеротическое поражение периферических сосудов, застойная сердечная недостаточность), при которой доказано его благоприятное влияние. В исследовании АССТ (Amlodipine Cardiovascular Community Trial, 1996) амлодипин более выраженно снижал АД у пациентов старше 65 лет по сравнению с лицами более молодого возраста [7].

С целью оценки клинической эффективности амлодипина (дуактин) нами изучено антигипертензивное действие препарата у пациентов с АГ в двух возрастных группах. 1-ю группу (n=15) составили больные в возрасте 40—65 лет, 2-ю группу (n=15) — лица старше 65 лет. Пациенты не отличались по исходному уровню АД, составившем в 1-й группе (162/102 ± 2/2) мм рт. ст., во 2-й — (164/100 ± 2/3) мм рт. ст. (P<0,05). В исследование включали тех, кто не принимал антигипертензивной терапии или после 7-дневного контрольного периода отмены антигипертензивных препаратов.

Амлодипин (дуактин) назначали в дозе 5 мг/сут однократно. При недостаточной антигипертензивной эффективности через 2 нед суточную дозу пре-

парата увеличивали до 10 мг. Длительность наблюдения составила 4 нед. Критерием эффективности лечения считали снижение АД < 140/90 мм рт. ст. или уменьшения диастолического АД  $\geq$  10 мм рт. ст.

В конце курса лечения все пациенты отметили улучшение самочувствия: уменьшение выраженности и частоты появления болей в области сердца, головокружения, головной боли. Переносимость дуактина была хорошей — никто из обследованных не жаловался на пульсирующую головную боль, связанную с приемом препарата, сердцебиение, лишь у двух случаев наблюдалась отечность голеней и в одном — гиперемия лица, что не потребовало отмены лечения.

Антигипертензивная эффективность дуактина была сопоставимой у больных 1-й и 2-й групп: в конце курса терапии систолическое и диастолическое АД снизилось у них соответственно на  $16 \pm 2/12 \pm 2$  и  $17 \pm 2/11 \pm 2$  мм рт. ст. ( $P < 0,05$ ). При этом средние дозы препарата, применяемые у тех и других, были практически одинаковыми, как и количество пациентов, у которых лечение было эффективным: 11 обследуемых в 1-й группе и 12 — во 2-й.

Таким образом, нами не выявлено различия в антигипертензивной эффективности амлодипина (дуактина) у пациентов с АГ в возрасте 40—65 лет и старше 65 лет. Несовпадение наших результатов с данными исследования АССТ потребовало искать объяснения таким расхождениям. Оказалось, что в исследовании АССТ у пациентов пожилого возраста

(старше 65 лет) исходный уровень систолического АД был более высоким, чем у лиц другой возрастной группы. Это могло способствовать более существенному его снижению у первых на фоне терапии, поскольку известно: чем выше исходный уровень АД, тем значительнее антигипертензивный эффект, что и наблюдали в исследовании АССТ в отношении систолического АД. Кроме того, в исследовании АССТ в группу пациентов моложе 65 лет были включены лица молодого возраста — с 21 года. На наш взгляд, это способствовало значительной возрастной неоднородности группы. Патогенетические особенности регуляции АД у больных 20—30 и 50—65 лет могут существенно отличаться, что также могло повлиять на антигипертензивный эффект амлодипина в двух группах.

По уровню диастолического АД группы пациентов в этом исследовании не различались, и более значительное его снижение у пожилых не совсем понятно. Возможно, это связано с более выраженным благоприятным влиянием АК на исходно более выраженную жесткость крупных сосудов в пожилом возрасте.

### Выводы

1. Результаты изучения антигипертензивной эффективности амлодипина (дуактин) свидетельствуют, что препарат обладает клинически значимой антигипертензивной эффективностью.

2. В группе пациентов 40—65 лет дуактин не менее эффективен, чем у больных старше 65 лет.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Antman E. M., Anbe D.T., Armstrong P. W. et al. ACC/AHA Guidelines for The Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction — Executive Summary: A Report of the ACC. Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*.— 2004.— Vol. 110.— P. 588—636.

2. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the ACC/AHA. Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— Vol. 40.— P. 366—374.

3. Deanfield J. E., Detry J. M., Sellier P. et al. Medical treatment of myocardial ischemia in coronary artery disease: effect of drug regime and irregular dosing in the CAPE II trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— Vol. 40.— P. 917—925.

4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the Management of arterial hypertension // *J. of Hypertension*.— 2003.— Vol. 21.— P. 1011—1053.

5. Jergensen B., Simonsen S., Endresen K. et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REstenosis Study (CAPARES) // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2000.— Vol. 35.— P. 592—599.

6. Julius S., Kjeldsen S., Weber et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet*.— 2004.— Vol. 363.— P. 2022—2031.

7. Kloner R., Sowers J., DiBona G. et al. Sex- and Age-Related Antihypertensive Effects of Amlodipine // *Am. J. Cardiol.*— 1996.— Vol. 77.— P. 713—722.

8. Liebson P. R., Grandits G. A., Dianzumba S. et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) // *Circulation*.— 1995.— Vol. 91.— P. 698—706.

9. Parcter M., O'Connor C., Ghali J. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure // *N. Eng. J. Med.*— 1996.— Vol. 335.— P. 1107—1114.

10. Sever P. S., Dahlof B., Poulter N. R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*.— 2003.— Vol. 36.— P. 1149—1158.

11. Pitt B., Byington R. P., Furberg C. D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events // *Circulation*.— 2000.— Vol. 102.— P. 1503—1510.

12. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // *JAMA*.— 2002.— Vol. 288.— P. 2981—2997.

## МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТА КАЛЬЦІЮ ТРЕТЬОГО ПОКОЛІННЯ ДУАКТИНУ

**О.Г. Купчинська, Л.В. Безродна**

Розглянуто можливості застосування антагоніста кальцію третього покоління амлодипіну (дуактину) у хворих з серцево-судинними захворюваннями — артеріальною гіпертензією, ІХС, серцевою недостатністю. Наведені результати вивчення авторами антигіпертензивної ефективності дуактину у хворих середнього та похилого віку.

## OPPORTUNITIES OF APPLICATION OF THE THIRD GENERATION CALCIUM ANTAGONIST DUACTIN

**E.G. Kupchinskaya, L.V. Bezrodnaya**

The article presents a review of possibilities of the use of calcium antagonist amlodipine (Duactin) in patients with cardiovascular diseases — hypertension, ischemic heart disease, heart failure. The results of the study of Duactin antihypertensive efficacy in patients of middle and elder age have been presented.