

Блокаторы кальциевых каналов: более 50 лет на страже здоровья

И.Е.Чазова, Ю.В.Жернакова[✉]

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Класс препаратов антагонисты кальция (АК), или блокаторы кальциевых каналов (БКК), объединяет в себе довольно разнородную группу лекарственных средств, обладающих общими вазодилатирующими свойствами за счет снижения тока кальция через гладкомышечные клетки сосудистой стенки и вместе с тем разной степенью влияния на сердечную мышцу, функцию синусового узла, атриовентрикулярную проводимость, тонус периферических сосудов и коронарное кровоснабжение. Появление лекарственных препаратов этого класса стало одним из великих достижений в области фармакологии в конце XX в. Особое место в гипертензиологии занимают БКК III поколения, обладающие высокой биодоступностью и тканевой селективностью. Современные пролонгированные АК широко применяются при артериальной гипертензии (АГ), особенно актуальны они у пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями периферических артерий, хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, ишемической болезнью сердца, у больных пожилого возраста с систолической АГ. Эти препараты обладают не только выраженным антигипертензивным действием, органопротективными свойствами, но и способны улучшать прогноз у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, блокаторы кальциевых каналов.

[✉]juli001@mail.ru

Для цитирования: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Блокаторы кальциевых каналов: более 50 лет на страже здоровья. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 49–56.

Calcium channel blockers: more than 50 years on guard of health

I.E.Chazova, Yu.V.Zhernakova[✉]

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

The class of drugs – calcium antagonists (CA), or calcium channel blockers (CCBs) is combined a quite heterogeneous drugs group possessing common vasodilatory characteristics by disruption of the movement of calcium through the vascular smooth muscle cells and with different degree of impact on myocardium, the sinus node function, atrioventricular conduction, tonus of peripheral vessels and coronary blood flow. The existence of this class of drugs has become one of the great achievements in the field of pharmacology, at the end of the 20th century. Third Generation CCBs takes the special place in hypertensiology because of high bioavailability and tissue selectivity. Modern long-acting CA are widely used in case of arterial hypertension (AH), they can be used especially in patients with diabetes mellitus, peripheral artery disease, chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma, ischemic heart disease and in elderly patients with systolic AH. These drugs show not only antihypertensive effect and organoprotective characteristics, but also can improve the prognosis in patients with high and very high cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, calcium channel blockers.

[✉]juli001@mail.ru

For citation: Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Calcium channel blockers: more than 50 years on guard of health. System Hypertension. 2015; 12 (2): 49–56.

Ионы кальция являются неотъемлемой частью многих физиологических процессов. Однако иногда возникает необходимость притормозить некоторые их действия, что связано с определенными заболеваниями. Эту роль на себя взяли антагонисты кальция (АК). Данная группа препаратов тормозит ток кальция в гладкомышечные клетки через кальциевые каналы. Лекарственные средства такого назначения применяются в разных клинических ситуациях, они устраняют симптомы многих сердечно-сосудистых заболеваний, уменьшают выраженность патологических процессов, в отдельных случаях обладают способностью влиять на прогноз. Появление лекарственных препаратов этого класса стало одним из великих достижений в области фармакологии в конце XX в.

Термин АК был впервые предложен А.Флекенштейном в 1969 г. для обозначения фармакологических свойств препаратов, которые обладали одновременно коронарным вазодилатирующим и отрицательным инотропным эффектом [1]. Действие этих препаратов на миокард очень напоминало признаки дефицита кальция, описанные С.Рингером в 1882 г. [2]. В 1961 г. был синтезирован первый представитель АК – верапамил. Это стало возможным благодаря синтезу активных аналогов папаверина, который обладает вазодилатирующим действием. Знаменит 1966 г. также синтезом еще одного представителя АК – нифедипина, а в 1971 г. был изобретен дилтиазем. Эти три препарата – наиболее изученные представители блокаторов кальциевых каналов (БКК). Они считаются прототипами, поэтому новые лекарственные средства характери-

зуют на основании сравнения с ними. Однако АК не сразу стали известны благодаря своим уникальным свойствам. В 1962 г. было обнаружено, что верапамил, кроме сосудорасширяющего свойства, обладает отрицательным хронотропным и инотропным эффектом, это отличает его от других вазодилататоров. Ближе к 1970-м годам было выдвинуто предположение о том, что действие данного препарата обусловлено тем, что происходит снижение входа в кардиомиоциты ионов кальция – Ca^{2+} . После более тщательного изучения было доказано, что препарат действует так же, как и удаление этих ионов из перфузионной среды. Если добавить данные ионы, снимается его кардиодепрессивное действие. Впоследствии были изучены остальные важные функции этого и других препаратов, принадлежащих к БКК.

АК являются гетерогенной группой препаратов с достаточно широким спектром влияния на сердечную мышцу, функцию синусового узла, атриовентрикулярную проводимость, тонус периферических сосудов и коронарное кровоснабжение. В зависимости от химической структуры БКК делятся на 3 группы:

- производные фенилалкиламина: верапамил, девапамил, галлопамил, тиропамил, анипамил, тиопамил и фалипамил;
- производные бензотиазепина: дилтиазем и клентиазем;
- дигидропиридиновые АК: амлодипин, исрадипин, манидипин, нифедипин, лерканидипин и т.д.

Дигидропиридиновые БКК характеризуются наиболее выраженной вазодилатирующей активностью и минимальным влиянием на проводящую систему сердца и

функцию синусового узла, и из всех АК именно они наиболее широко используются в качестве антигипертензивных препаратов (АГП). Производные бензотиазепина и дифенилалкиламина влияют и на сердце, и на сосуды. Они угнетают действие на автоматизм синусового узла, снижают сократимость миокарда, являются профилактикой спазма коронарных артерий, удлиняют проводимость атриовентрикулярного узла и уменьшают сосудистое периферическое сопротивление. Данные АК снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС). Препараты этой группы обладают частотнозависимым эффектом: проникновение недигидропиридиновых БКК к местам связывания тем лучше, чем чаще открываются каналы кальция.

В 1996 г. была предложена еще одна классификация БКК, которая учитывает разную продолжительность действия лекарств, особенности воздействия на большого и тканевую селективность.

- **Препараты I поколения.** АК этой группы: верапамил, нифедипин и дилтиазем. У них есть некоторые свойства, ограничивающие их эффективное применение. Например, они обладают низкой биодоступностью из-за того, что подвержены значительному метаболизму в то время, когда происходит первичное прохождение через печень. Действие данных препаратов непродолжительное и часто вызывает побочные эффекты, такие как покраснение кожи, головная боль и тахикардия. Дилтиазем и верапамил снижают силу и частоту сокращений сердца.
- **Препараты II поколения:** нифедипин GITS и SR, дилтиазем SR, верапамил SR, манидипин, фелодипин и т.д. Их использование более эффективно, хотя действие некоторых из них также непродолжительно. Эффект сложно прогнозировать заранее. Самая большая концентрация этих лекарств в крови пациента достигается в разные сроки.
- **Препараты III поколения:** амлодипин, лерканидипин, лацидипин. Данные БКК имеют высокую биодоступность и тканевую селективность, а также длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) из организма. Именно поэтому данные лекарственные средства часто применяются при терапии повышенного артериального давления (АД).

Прием короткодействующих БКК I поколения привел к большому размаху терапевтической концентрации препарата в плазме. Из-за этого повышалась вариабельность АД и ЧСС, суточная кривая АД напоминала зубья пилы, вместе с тем вариабельность и тахикардия повышают риск осложнений артериальной гипертонии (АГ). Использование АК I поколения в пожилом возрасте может приводить к угнетению функции миокарда.

В связи с этим впоследствии были изобретены АК II поколения, обладающие более продолжительным действием, более высокой тканевой селективностью и хорошей переносимостью. Препараты, относящиеся к этому поколению, имеют хороший фармакокинетический профиль. Их $T_{1/2}$ более продолжителен, а нарастание концентрации лекарства в плазме более плавное. На практике они лишены многих нежелательных эффектов препаратов I поколения. Режим дозирования также более удобный: 1 или 2 раза в сутки. Например, галлопамил действует дольше, чем верапамил. Клентиазем сильнее, чем дилтиазем. Однако характеристики лекарственных средств II поколения далеки от идеала. Некоторые из них имеют проблемы с высокой биодоступностью.

Наличие недостатков потребовало создания более эффективных препаратов, поэтому появились БКК III поколения. Они очень хорошо взаимодействуют со специфическими высокоаффинными связывающими участками в комплексах каналов кальция, а их влияние еще более продолжительное. Характеристики этой группы можно свести к двум важным свойствам: постепенное начало и длительное антигипертензивное действие. Именно эти факторы определяют оптимальную антигипертензивную терапию (АГТ). Существуют не только синтетические АК, но

и растительные БКК. Например, тетрадрин используется в народной китайской медицине с целью терапии коронарной недостаточности.

Необходимо помнить о том, что на особенности клинического применения АК в определенной степени влияют их фармакокинетические свойства. Так, нифедипин не обладает способностью накапливаться в организме, поэтому при регулярном использовании в одной и той же дозировке его действие (как основное, так и побочное) не становится сильнее. Верапамил, напротив, при регулярном применении накапливается в организме, это может привести как к усилению его терапевтического действия, так и появлению побочных эффектов. Дилтиазем тоже может накапливаться в организме, но в меньшей степени, чем верапамил [3].

Следует иметь в виду и возможность фармакокинетического взаимодействия АК с некоторыми другими препаратами. Наибольшую клиническую значимость, по-видимому, имеет способность верапамила увеличивать концентрацию дигоксина в крови, что нередко приводит к развитию побочных действий последнего. Именно поэтому при добавлении к лечению верапамила больному, получающему дигоксин, доза дигоксина должна быть предварительно уменьшена. Дилтиазем сочетается с дигоксином в значительно меньшей степени, чем верапамил, а взаимодействие нифедипина и дигоксина, по-видимому, не имеет клинической значимости.

Практически для всех АК характерно изменение фармакокинетики с возрастом. Отмечено, что у пожилых пациентов снижается клиренс нифедипина, верапамила и дилтиазема и увеличивается $T_{1/2}$ этих препаратов, соответственно, повышается частота их побочных эффектов. Для амлодипина также характерно снижение клиренса в пожилом возрасте. Именно поэтому пожилым больным требуется особенно тщательный подбор дозы всех АК, причем начальные их дозы должны быть, как правило, меньше, чем обычно назначаемые.

Наличие почечной недостаточности не оказывает существенного влияния на фармакокинетику верапамила и дилтиазема. При использовании нифедипина у лиц с почечной недостаточностью, напротив, возможны увеличение $T_{1/2}$ этого препарата и как следствие – появление побочных эффектов. При печеночной недостаточности изменяется фармакокинетика практически всех БКК. Сообщалось о возможности возрастания концентраций этих препаратов у лиц с циррозами печени до токсического уровня [4].

Не следует забывать и о возможности фармакодинамического взаимодействия АК с рядом других препаратов. Так, при совместном назначении верапамила или дилтиазема с β -адреноблокаторами (β -АБ) может суммироваться отрицательное инотропное действие этих препаратов, что нередко приводит к значительному ухудшению функции левого желудочка. Совместное применение нифедипина и β -АБ, напротив, вполне оправдано, поскольку при этом нивелируются нежелательные эффекты обоих этих препаратов. Нифедипин, как правило, не следует назначать совместно с нитратами, поскольку такая комбинация может привести к избыточной вазодилатации, значительному снижению АД и появлению побочных действий.

Гемодинамической основой уменьшения АД при использовании АК становятся выраженная вазодилатация и снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Они обладают способностью препятствовать движению ионов кальция внутрь клетки через вольтажзависимые кальциевые L-каналы, которые обнаружены в миокарде, гладкомышечных клетках сосудистой стенки и гладкой мускулатуре мочевого тракта. Кроме того, АК влияют на перемещение ионов кальция внутри клетки и их выход из внутриклеточных депо. Блокада L-каналов в сосудистой ткани приводит к релаксации сосудов и желаемому гипотензивному и антиангинальному эффектам, снижению ОПСС, что способствует

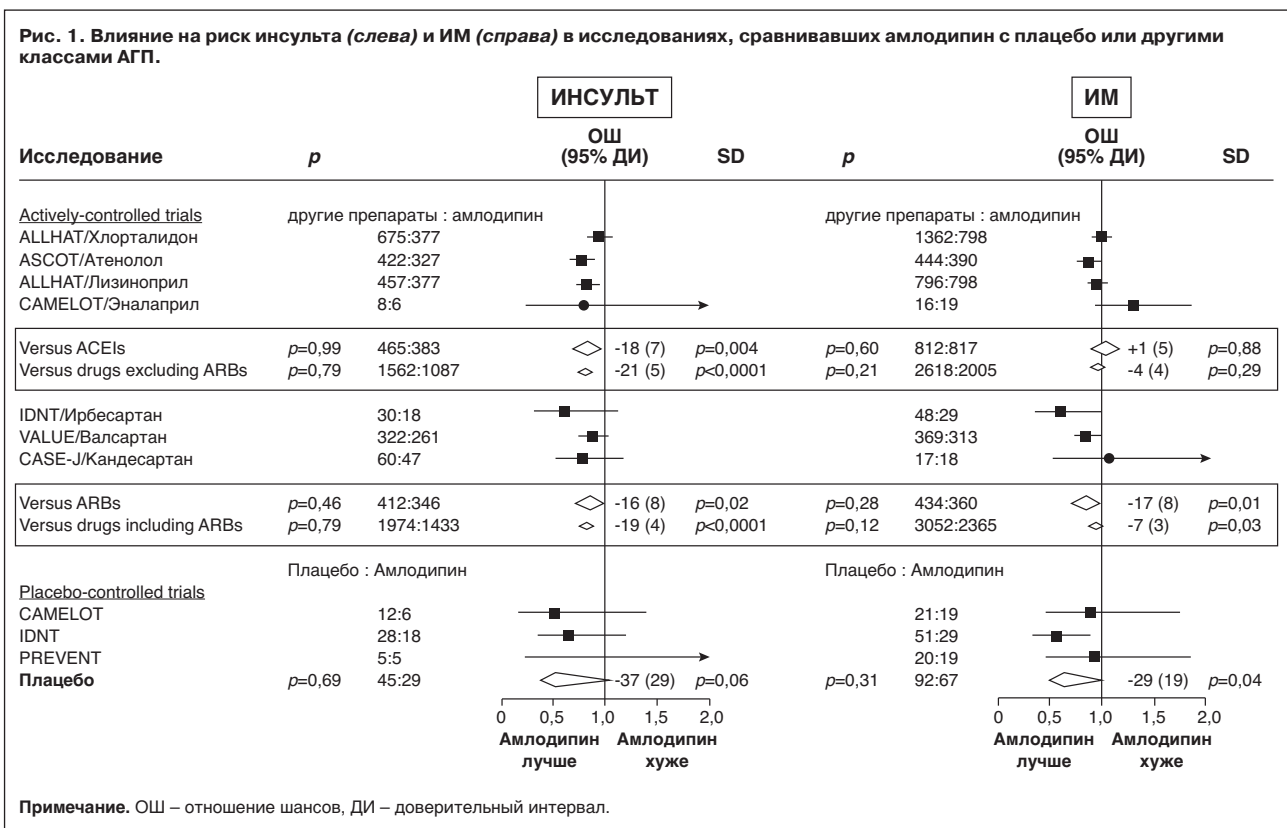
уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5, 6]. Эти свойства в наибольшей степени выражены у дигидропиридиновых производных АК.

Как известно, основной целью АГТ становится предупреждение ССО и смерти от них. Это особенно важно в свете дискуссии, инициированной в 1995 г. группой американских ученых, о том, что нифедипин короткого действия при длительном применении ухудшает прогноз пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС). Метаанализ C.Furberg и соавт. (1995 г.) [7], включавший 16 рандомизированных контролируемых клинических исследований, показал дозозависимое увеличение смертности лиц с ИБС, получавших нифедипин. Необходимо подчеркнуть, что эти данные в определенной степени могут быть объяснены реактивной гиперактивацией симпатической нервной системы и резкой артериальной гипотензией, развивающимися при использовании короткодействующего нифедипина. Эта негативная печать легла и на новую, в то время лекарственную форму нифедипина замедленного и контролируемого высвобождения, – нифедипин GITS. С тех пор благодаря проведению крупных международных многоцентровых рандомизированных исследований миф о вреде АК был окончательно развеян. Первое из них **INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)** – это крупномасштабное проспективное рандомизированное двойное слепое исследование. В нем участвовали 703 исследовательских центра из 9 стран [8]. В рамках этого исследования сравнивалась частота возникновения фатальных и нефатальных осложнений у больных АГ (инсульт, острый инфаркт миокарда – ОИМ, сердечная недостаточность и кардио- и цереброваскулярная смертность) с сопутствующими факторами риска (курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет – СД типа 1 и 2, семейный анамнез раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, гипертрофия миокарда левого желудочка, признаки перегрузки левого желудочка, протеинурия, поражение периферических артерий, ИБС, перенесенный ранее инфаркт миокарда – ИМ). Пациенты были разделены на две группы. Первая группа получила терапию АК группы дигидропиридинов – нифедипином длительного действия с замедлен-

ным и контролируемым высвобождением – нифедипином GITS. Вторая – комбинацию диуретиков амилорид и гидрохлоротиазид (ГХТ). Для достижения целевого уровня АД при необходимости использовалась комбинация нескольких препаратов. Исследование INSIGHT показало, что нифедипин GITS так же эффективен, как и диуретики в плане уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В отношении всех клинических исходов разница также была незначительной. Всего разных осложнений было зафиксировано 383 в группе больных, получавших нифедипин GITS, и 397 – в группе мочегонных. Общая смертность также была одинаковой в обеих группах. Причины смерти в основном не были связаны с заболеваниями сердечно-сосудистой системы – 5,6% случаев в группе нифедипина GITS и 5,4% – в группе мочегонных. Аналогичные результаты наблюдались и в отношении кардио- и цереброваскулярной смертности, которая была одинаковой в обеих группах (1,9 и 1,6% соответственно). Общая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, а также общая смертность составили 12,1% в группе нифедипина GITS и 12,5% – в группе диуретиков. Это почти на 50% ниже, чем прогнозировалось на основе определения сердечно-сосудистого риска. Таким образом, в результате данного исследования впервые удалось доказать, что эффективность АК, в частности, нифедипина GITS сравнима с диуретиками в отношении снижения АД и предупреждения кардио- и цереброваскулярных осложнений АГ.

В настоящее время длительно действующие дигидропиридиновые АК в качестве АГТ применяются у самого широкого круга пациентов, что обосновано результатами крупных контролируемых исследований, в которых представители этого класса препаратов были использованы в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В данных исследованиях комбинация, включавшая длительно действующий дигидропиридиновый АК (во всех крупных рандомизированных исследованиях с амлодипином использовался оригинальный препарат Норваск®), зачастую превосходила другие общепринятые схемы (рис. 1).

Исследование **ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)** [9] включало 19 257 больных АГ в возраст-



те 40–79 лет, имевших по крайней мере еще 3 сердечно-сосудистых фактора риска, рандомизированных к приему амлодипина (5–10 мг/сут), к которому при необходимости добавляли периндоприл (4–8 мг/сут) или ателнолол (50–100 мг/сут) в сочетании с бендрофлюметиазидом (1,25–2,5 мг/сут) и средствами, содержащими калий. Первичной конечной точкой считали нефатальный (в том числе недиагностированный клинически) ОИМ и смерть от ИБС. Исследование ASCOT-BPLA было преждевременно остановлено через 5,5 года; достигнутая суммарная продолжительность наблюдения составила 106 153 человеко-лет. Было установлено, что АГТ, основанная на применении дигидропиридинового АК с присоединением ИАПФ, позволяет добиться достоверного по сравнению с получающими комбинацию β -АБ с тиазидным диуретиком снижения вероятности смертельного и несмертельного мозгового инсульта на 23% ($p=0,0003$), любых ССО и вмешательств на сердце и сосудах – на 16% ($p<0,0001$), общей смертности – на 11% ($p=0,025$). Кроме того, комбинация АК с ИАПФ на 30% по сравнению с сочетанием β -АБ с тиазидным диуретиком уменьшала частоту развития СД 2.

Еще одним классическим исследованием, подтвердившим эффективность АГТ, основанной на использовании длительно действующего дигидропиридинового АК (амлодипин), является **ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)** [10]. Оно включало 11 506 больных АГ, характеризовавшихся высоким риском ССО, рандомизированных к приему комбинации дигидропиридинового АК и ИАПФ или тиазидного диуретика и ИАПФ. В качестве первичной конечной точки рассматривали сердечно-сосудистую смерть, нефатальные ОИМ и мозговой инсульт, госпитализацию в связи со стенокардией, вмешательство на коронарных артериях и эпизод сердечной реанимации. Популяция пациентов, включенных в исследование ACCOMPLISH, полностью соответствовала общепринятым представлениям об АГ высокого/очень высокого риска. Средние величины АД, достигнутые к завершению исследования, практически не различались и составили 131,6/73,3 мм рт. ст. у принимавших комбинацию АК с ИАПФ и 132,5/74,4 мм рт. ст. у получавших комбинацию ИАПФ с ГХТ. Тем не менее комбинация АК с ИАПФ обеспечила дополнительное по сравнению с комбинацией ИАПФ с ГХТ снижение риска наступления любого события, отнесенного к первичной конечной точке, на 19,6% ($p<0,001$). Среди больных, принимавших комбинацию АК и ИАПФ, в сопоставлении с теми, кто получал ИАПФ и ГХТ, на 20% ($p<0,001$) снизился риск любого ССО и сердечно-сосудистой смерти; на 22% ($p=0,04$) – риск ОИМ; на 14% ($p=0,04$) – вмешательства на коронарных артериях и на 17% ($p=0,002$) – любого ССО. Необходимо подчеркнуть, что комбинация АК с ИАПФ оказывала дополнительное положительное влияние на прогноз в группах участников, характеризовавшихся максимальной вероятностью ССО, в частности, старше 70 лет или страдавших СД 2, уменьшив у них риск смерти и ССО на 21%. Результаты исследования ACCOMPLISH окончательно утвердили комбинацию дигидропиридинового АК с блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в качестве приоритетного подхода к терапии АГ высокого/очень высокого риска.

Исследование **VALUE** продемонстрировало способность амлодипина в большей степени, чем валсартана, снижать риск развития ИМ; частота ИМ в группе амлодипина была на 19% ниже.

Завершение таких крупных исследований, как **STOP-2 (Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia)**, **ASCOT**, **ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)**, **VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)**, **CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis)** доказало полную безопасность разных представителей АК, сравнимую с

ИАПФ эффективность в улучшении прогноза больных АГ и хорошую переносимость в плане метаболических нарушений [9–14].

Метаболическая нейтральность – одно из преимуществ АК, а для некоторых представителей этого класса лекарств было показано даже положительное действие на состояние углеводного и липидного обмена [15]. Эффективность и безопасность применения АК у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 была доказана целым рядом крупных многоцентровых исследований [8, 9, 16, 17]. В крупномасштабном исследовании **HOT (Hypertensive Optimal Treatment)** у лиц с сочетанием АГ и СД при терапии фелодипином на фоне выраженного антигипертензивного эффекта показали углеводного обмена не изменились, при этом отмечалось снижение риска коронарной смерти на 51% [18].

В обзоре исследований, завершенных между 1990 и 2000 г., N.Kaplan сделал заключение, что нет причин для беспокойства при использовании АК у больных СД. Однако данные о влиянии АК на чувствительность тканей к инсулину противоречивы. В одних исследованиях показано их положительное влияние на чувствительность тканей к инсулину [8], в других – нейтральное [19, 20]. Положительное воздействие АК на инсулинорезистентность (ИР) может быть объяснено с точки зрения мембранной теории [21], а также способностью увеличивать объемный периферический кровоток. Согласно данной теории у пациентов с АГ внутриклеточный обмен ионов характеризуется более высоким уровнем цитозольного кальция и сниженной концентрацией внутриклеточного свободного магния и уровня рН-фактора по сравнению с нормотензивными лицами. Кроме того, выяснилось, что данные нарушения ионообменных механизмов тесно связаны с массой миокарда левого желудочка и степенью ИР. Аналогичные внутриклеточные нарушения обмена ионов кальция и магния были найдены у пациентов с ожирением и СД 2, что объединяет эти разные клинические состояния в «generalized cardiovascular-metabolic disease» (GCMD). В связи с тем что нарушение внутриклеточной ионотранспортной системы играет важную роль в развитии АГ и ИР при метаболическом синдроме, АК являются препаратами выбора для ее коррекции. Они блокируют один из патогенетических механизмов, обуславливающих взаимосвязь между ИР и АГ.

В последние годы обсуждается влияние АК на липидный обмен. По мнению большинства авторов – они нейтральны. Однако отечественные ученые при терапии амлодипином отмечали достоверное снижение уровня холестерина на 11,3%, триглицеридов – на 18,2% [19].

Уменьшение сердечно-сосудистой смертности в результате применения той или иной группы АГП прежде всего обусловлено так называемыми органопротективными свойствами – предупреждением поражения органов-мишеней. Имеются данные, что АК II и III поколений препятствуют развитию атеросклероза, это доказано в одном из крупнейших исследований **ELSA (European Lacidipin Study on Atherosclerosis)** [22], а также в исследованиях **INSIGHT, PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial)** [23], **ELVERA** [24] и **CAMELOT** [25]. В исследовании ELSA установлено, что дигидропиридиновый АК лацидипин достоверно замедляет прирост толщины комплекса интима–медиа в общих сонных артериях по сравнению с β -АБ ателнололом [22].

В исследовании **PREVENT** изучалось влияние амлодипина на прогрессирование атеросклероза. Одним из первых результатов данного исследования стало обнаружение действия амлодипина в отношении снижения толщины слоя интима–медиа общей сонной артерии. Уменьшение толщины стенки сонной артерии на фоне терапии амлодипином происходило независимо от динамики АД, что отражает прямое антиатеросклеротическое действие препарата. Немаловажным является тот факт, что для амлодипина характерно также дезагрегационное действие. Последующий

анализ ангиограмм в исследовании PREVENT (Post Hoc Analysis) показал, что амлодипин обладал отчетливым влиянием на обратное развитие изменений в коронарных артериях в тех случаях, когда исходно имелся стеноз более 70%. Исследование CAMELOT с использованием внутрисосудистой эхокардиографии показало, что амлодипин замедляет развитие коронарного атеросклероза: препарат продемонстрировал достоверно большее уменьшение объема атеромы и средней максимальной толщины атеромы по сравнению с эналаприлом (рис. 2).

Одним из наиболее известных и широко применяемых АК дигидропиридинового ряда является амлодипин (Норваск®). Он относится к БКК III поколения, для которых характерен особый механизм связи со специфическими высокоаффинными участками кальциевых каналов и длительный период действия. $T_{1/2}$ амлодипина, по данным разных авторов, составляет от 34 до 55 ч [26]. Этот показатель варьирует вследствие целого ряда причин, например, возраста, наличия АГ, длительности приема препарата. В то же время почечная недостаточность не влияет существенно на $T_{1/2}$ амлодипина.

Начало гипотензивного эффекта амлодипина вследствие его выраженной пролонгированности наступает постепенно, с максимумом действия через 6–12 ч после приема препарата перорально. Снижение АД сохраняется в течение 24 ч и более. При исследовании «следового» действия амлодипина было установлено, что в течение 6 дней после отмены препарата происходило постепенное повышение уровня АД, которое тем не менее даже к исходу этого срока оставалось на более низком по сравнению с исходным уровне, а ЧСС достоверно не менялась как на фоне приема препарата, так и после его отмены [27]. Таким образом, очевидно, что данный препарат полностью лишен такого неприятного эффекта, как «синдром отмены». Важно отметить, что при длительном – до года и более применении препарата толерантности к нему не возникало.

Как и другие представители дигидропиридиновых АК, он ингибирует ток ионов кальция через медленные кальциевые каналы разных клеток, включая кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Характерна избирательность действия препарата на гладкомышечные клетки сосудов, которая в 80 раз выше по сравнению с сократительным миокардом [28]. Это определяет преобладаю-

щий механизм снижения АД – уменьшение ОПСС. Амлодипин эффективно снижает как систолическое АД (САД), так и диастолическое АД (ДАД). При развитии гипотензивного действия не происходит рефлекторного изменения ЧСС [28] и нарушения циркадного ритма колебания АД. По данным исследования ACCT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group) [29], эффективность амлодипина у лиц с АГ составляла 86–91% в зависимости от возраста, TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) [30] – 82,5%, при этом абсолютное большинство пациентов принимали амлодипин в дозе 5 мг/сут на протяжении всего периода исследования; в исследовании С.Ю.Марцевич и соавт. – 58,6% [31].

Известно, что повышенная вариабельность АД в течение 24 ч – предиктор прогрессирования субклинического поражения органов-мишеней (повышения индекса массы миокарда левого желудочка и толщины комплекса интима-медиа), сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности [32, 33]. В исследовании К.Еguchi и соавт. ночная вариабельность АД при суточном мониторинге АД была мощным предиктором ССО у пациентов с СД 2, не зависящим от других переменных [34]. В другом исследовании того же автора продемонстрировано прогностическое значение вариабельности ночного САД для сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульта и внезапной сердечной смерти) [35]. Если вариабельность АД при суточном мониторинге отражает контроль АД на фоне АГТ только на протяжении 24 ч, то вариабельность клинического АД от визита к визиту отражает степень контроля АД и его влияние на сердечно-сосудистую систему на протяжении длительного времени. Ранее считалось, что этот показатель – скорее маркер имеющейся патологии, а не независимый предиктор ССО. Однако в последнее время появляется все больше доказательств независимого прогностического значения межвизитной вариабельности АД [36, 37]. Анализ всего массива данных исследования ASCOT-BPLA показал, что среднее САД было слабым предиктором инсульта и коронарных событий, в то время как вариабельность САД от визита к визиту обладала сильным предсказывающим значением в отношении обоих типов исходов независимо от тренда САД во время наблюдения [9]. Вариабельность САД от визита к визиту была выше в группе терапии атенолол/тиазид по сравне-

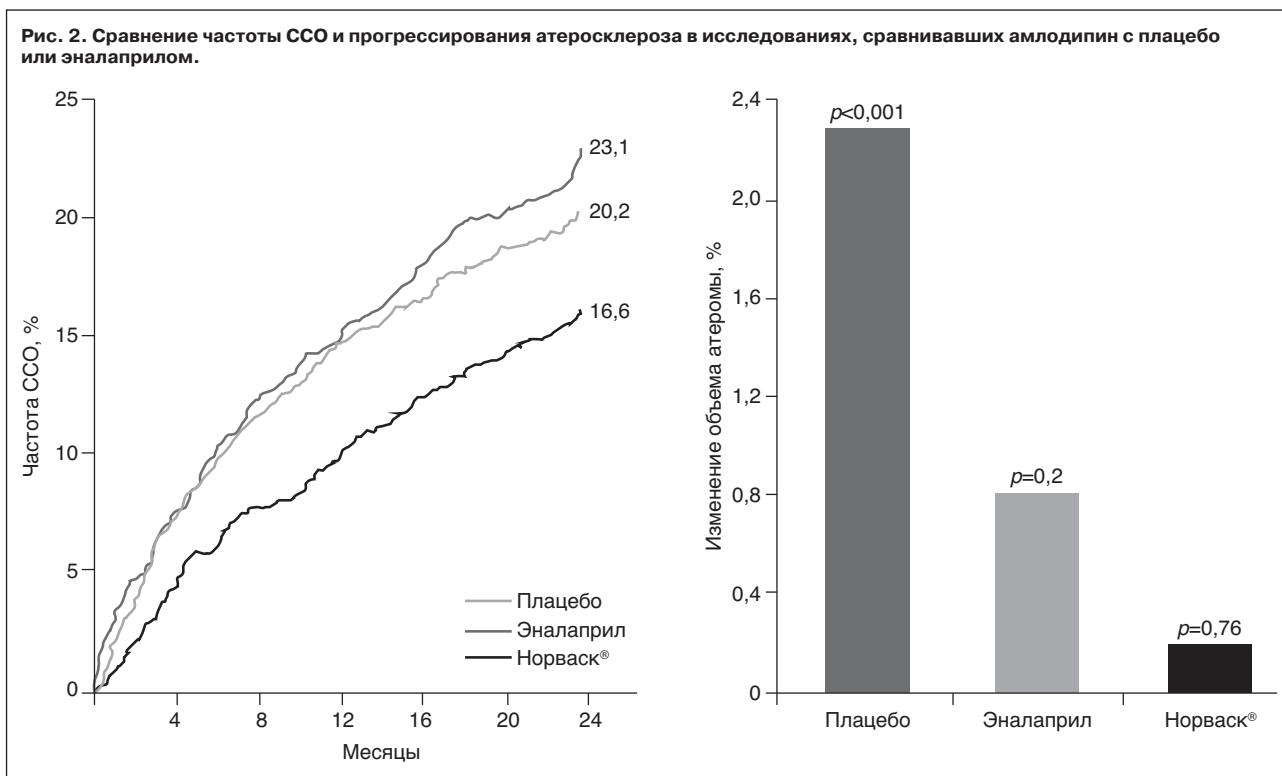


Рис. 3. Влияние разных классов АГ препаратов на вариабельность АД.

| | ОР | 95% ДИ | n | Сопр. | | P _о | P _н | САД | 95% ДИ |
|-----------|------|-------------|------|-------|--|----------------|----------------|--------|----------------|
| АК | 0,71 | (0,61–0,83) | 2108 | 27 | | 0,0001 | 0,36 | -13,30 | (-17,2 – -9,4) |
| Диуретики | 0,87 | (0,81–0,93) | 6646 | 17 | | 0,0002 | 0,49 | -9,23 | (-12,1 – -6,3) |
| БРА | 0,91 | (0,79–1,06) | 1499 | 9 | | 0,39 | 0,55 | -9,72 | (-13,0 – -6,5) |
| ИАПФ | 0,93 | (0,79–1,09) | 3589 | 33 | | 0,52 | 0,004 | -8,58 | (-11,3 – -5,9) |
| β-АБ | 1,11 | (0,94–1,32) | 1055 | 15 | | 0,38 | 0,97 | -9,81 | (-12,6 – -7,0) |

0,50 Отношение дисперсий 1,50

Примечание. БРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, P_о – общее, P_н – неоднородности.

нию с группой амлодипин/периндоприл, однако характер взаимосвязи между величиной вариабельности и риском был однонаправленным. При сравнении децилей с наименьшей и наибольшей вариабельностью между визитами САД обнаружено 4-кратное увеличение риска развития инсульта и 2–3-кратное повышение риска коронарных осложнений. Вариабельность ДАД обладала существенно меньшим предсказывающим значением. Межвизитная вариабельность САД оказалась более сильным предсказывающим фактором в отношении ишемического инсульта, чем геморрагического и сохраняла свое значение после исключения из анализа больных с анамнезом цереброваскулярных событий. Вариабельность САД от визита к визиту сохраняла свое предсказывающее значение у лиц с уровнем САД ниже медианы (<142,8 мм рт. ст.) на фоне терапии. Наиболее отчетливой взаимосвязь между межвизитной вариабельностью САД и инсультом была у больных моложе 57 лет. Межвизитная вариабельность обладала прогностическим значением в отношении ИМ, стенокардии и сердечной недостаточности. В последнее время все больше исследователей относят показатель межвизитной вариабельности к самостоятельной мишеней для АГТ. В анализе 389 исследований, проведенном P.Rothwell (рис. 3), БКК обладали несомненным преимуществом перед другими классами АГП относительно уменьшения показателя вариабельности АД [38].

Эти результаты подтверждались и в исследованиях с параллельными группами, и в перекрестных исследованиях, и в дозозависимых протоколах [39]. В исследовании

X-CELLENT (NatriliX SR versus CandE Sartan and amLo-dipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) только амлодипин и индапамид замедленного высвобождения достоверно снижали вариабельность САД [40]. Значение амлодипина и тиазидоподобного диуретика (хлорталидона) по сравнению с лизиноприлом для снижения межвизитной вариабельности АД показано и в работе P.Muntner [41]. Похожие результаты продемонстрированы в работе J.Wang и соавт.: амлодипин являлся наиболее эффективным препаратом для снижения межвизитной вариабельности АД по сравнению с атенололом и лизиноприлом [42].

Таким образом, обзор литературных данных свидетельствует, что АК и в первую очередь амлодипин занимают важное место в современном арсенале антигипертензивных средств. Наличие у АК побочных и нежелательных действий (препаратов без побочных действий не существует) диктует необходимость дифференцированного подхода как к назначению АК вообще, так и выбору конкретного препарата из этой группы. В настоящее время современные пролонгированные АК широко используются при АГ, предпочтение им следует отдавать у пациентов с СД, заболеваниями периферических артерий, хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, ИБС, у больных пожилого возраста с систолической АГ. Несомненно, этот класс препаратов не только эффективно снижает АД, но и улучшает прогноз, уменьшая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература/References

1. Fleckenstein A, Tritthart H, Fleckenstein B et al. Eine neue Gruppe kompetitiver Ca²⁺-Antagonisten (Iproveratril, D6000, Prenylamin) mit starken Nemeffekten auf die elektromechanische Koppelung im Warmbluter-myocard. Pflugers Arch 1969; 307: R25.
2. Ringer S. A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. J Physiol Lond 1882; 4: 29–42.
3. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. Е.И.Чазова, Ю.А.Карпова. 2-е изд. М.: Литтерра, 2014. / Ratsional'naja farmakoterapija serdечно-sosudistykh zabolevanii. Rukovodstvo dlja praktikuiushchikh vrachei. Pod obshch. red. E.I.Chazova, Ju.A.Karпова. 2-e izd. M.: Litterra, 2014. [in Russian]
4. Echizen H, Eichelbaum M. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem. Clin Pharmacokinetics 1986; 11: 425–49.
5. Hansson L. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – II Study. Lancet 1999; 354: 1751–6.
6. The NORDIL Study group. The Nordic Diltiazem Study: An investigation study in hypertension comparing calcium antagonists base treatment with conventional therapy. 10th Meeting of the European Society on Hypertension, Goteborg, Sweden. Oral communication. Lancet 2000; 356: 359–65.
7. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92 (5): 1326–31.
8. Brown MJ et al. INSIGHT: International Nifedipine GITS Study: intervention as a goal in hypertension treatment. 10th Meeting of the European Society on Hypertension, Goteborg, Sweden Oral communication. Lancet 2000; 356: 366–72.
9. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. For the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
10. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2010; 375 (9721): 1173–81.
11. Lindholm LH, Hansson L. Swedish trial in old patients with hypertension 2 (STOP-Hypertension 2). Blood Press 1996; 5: 300–4.

12. Davis BR, Cutler JD, Gordon DJ et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996; 9: 342–60.
13. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
14. Nissen S. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (18): 2217–25.
15. Estasio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al. The effect of nisoldipine as compared with noninsulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–52.
16. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–55.
17. Zannad F et al. Double-blind, randomized, multicentre 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.
18. Hansson L. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – II Study. *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
19. Карпов Ю.А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса. *Кардиология*. 2000; 10: 52–5. / Karpov Yu.A. Primenenie antagonistov kal'tsiia u bol'nykh arterial'noi gipertoniei i ishemicheskoi bolezni'u serdtsa: sovremennoe sostoianie voprosa. *Kardiologia*. 2000; 10: 52–5. [in Russian]
20. Esfasio R. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non insulin depended diabetes and hypertension. ABCD Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–52.
21. Resnick LM. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease and related disorders. *Am J Hypertens* 1993; 6: (4): 123–4.
22. Rahn K. On behalf of the ELSA investigators. The European Lacidipin Study on Atherosclerosis (ELSA): prevalence of baseline carotid lesions and co-relations with risk factors. *J Hypertens* 1998; 16: 31–3.
23. Mancini G. Post hoc analysis of coronary findings from the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of the Norvasc Trial (PREVENT). *Am Coll Cardiol* 2002; 89: 1414–6.
24. Terpstra W. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness imperiously untreated, elderly hypertensive patients (ELVERA trial). *J Hypertens* 2004; 22 (7): 1309–16.
25. Nissen S. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (18): 2217–25.
26. Abernethy DR. The pharmacokinetic profile of amlodipine. *Am Heart J* 1989; 118 (5 Pt. 2): 1100–3.
27. Burges RA, Dodd MG, Gardiner DG. Pharmacologic profile of amlodipine. *Am J Cardiol* 1989; 64: 101–201.
28. Барышникова Г.А. Возможности изомера амлодипина в лечении артериальной гипертензии. *Рус. мед. журн.* 2009; 7 (17): 431–5. / Baryshnikova G.A. Vozmozhnosti izomera amlodipina v lechenii arterial'noi gipertonii. *Rus. med. zhurn.* 2009; 7 (17): 431–5. [in Russian]
29. Kloner R et al. Sex- and age-related antihypertensive effects amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1996; 77 (9): 713–22.
30. Liebson P. 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; 91: 698–706.
31. Марцевич С.Ю. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. *Рос. кардиол. журн.* 2004; 4 (48): 53–6. / Martsevich S.Iu. Izuchenie terapevticheskoi ekvivalentnosti dvukh preparatov amlodipina (original'nogo i vosproizvedennogo) u bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Rezul'taty dvojnogo slepogo randomizirovannogo perekrestnogo issledovaniia. *Ros. kardiol. zhurn.* 2004; 4 (48): 53–6. [in Russian]
32. Frattola A et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *Hypertension* 1993; 11(10): 1133–7.
33. Hansen TW. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8,938 subjects from 11 populations. *Hypertension* 2010; 55 (4): 1049–57.
34. Eguchi K. Night Time Blood Pressure variability Is a Strong Predictor for Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. *Am J Hypertens* 2009; 22 (1): 46–51.
35. Eguchi K. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2012; 25 (9): 962–8.
36. Webb A, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906–15.
37. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012; 60: 512–7.
38. Rothwell PM et al. *Stroke* 2011; 42: 2860–5.
39. Webb A, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906–15.
40. Zhang Y, Agnoletti D, Blacher J, Safar ME. Effects of antihypertensive agents on blood pressure variability. *Hypertension* 2011; 58: 155–60.
41. Muntner P. Effect of chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril on visit-to-visit variability of blood pressure: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Clin Hypertens* 2014; 16 (5): 323–30.
42. Wang JG, Yan P, Jeffers BW. Effects of amlodipine and other classes of antihypertensive drugs on long-term blood pressure variability: evidence from randomized controlled trials. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8 (5): 340–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК. E-mail: juli001@mail.ru