

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Л.В.Чирейкин, Ю.В.Шубик

АМЛОДИПИН*Санкт-Петербургский НИИ кардиологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Рассматриваются вопросы использования дигидропиридинов 3-го поколения (амлодипина) для лечения артериальной гипертензии и вторичной профилактики ИБС.

Ключевые слова: амлодипин, антагонисты кальция, артериальная гипертензия

The problems of the application of 3rd generation dihydropyridine (amlodipine) are considered for treatment of arterial hypertension and for secondary prevention of coronary heart disease.

Key words: amlodipine, calcium antagonists, arterial hypertension

Антагонисты кальция, имеющие хорошую переносимость и весьма широкий спектр фармакологических эффектов, обладающие антиангинальным, антигипертензивным, антиаритмическим, цитопротекторным, антитромботическим действием, до последнего времени широко используются в практике кардиологов, причем их популярность достаточно велика.

Необходимо кратко остановиться на механизмах действия антагонистов кальция. Между наружной и внутренней поверхностью клеточных мембран существует 10(4)-кратный градиент концентрации ионов кальция, которые в норме поступают в клетки в течение короткого времени, когда в мембране функционируют медленные кальциевые каналы. Роль ионов кальция как внутриклеточного регулятора наиболее важна при осуществлении сокращения - реализации связи между электрическими и механическими процессами в миокарде, скелетной мускулатуре и гладкомышечных клетках (так называемый процесс «сопряжения возбуждения с сокращением»).

Сокращение кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток зависит от ионов кальция (Ca^{++}), которые поступают в цитозоль главным образом из саркоплазматического ретикула и, в меньшей степени, через медленные каналы мембраны. Кальциевые каналы открываются во время потенциала действия и относятся к группе потенциал-зависимых. Перенос электрических зарядов по ним осуществляется с меньшей скоростью, чем по натриевым каналам, почему их и относят к медленным.

Таким образом, каналы ионов кальция делятся на трансмембранные потенциал-зависимые (поступление ионов кальция внутрь клетки) и внутриклеточные, по которым ионы Ca^{++} высвобождаются из саркоплазматического ретикула. Медленные мембранные каналы могут быть разных типов (табл. 1).

Антагонисты кальция по химической структуре неоднородны. Их общим свойством является конкурентный антагонизм в отношении потенциал-зависимых медленных кальциевых каналов. Блокаторы этих каналов, или так называемые «антагонисты кальция», имеют разную химическую природу и влияют на разные физи-

ологические процессы, в том числе на автоматизм синусового узла, возбудимость, проводимость и сократимость миокарда.

В кардиологии применяются селективные антагонисты кальция, то есть действующие преимущественно на медленные каналы. К ним относятся верапамил, изоптин, финоптин (класс 1), или производные фенилалкиламинов; дилтиазем, кардизем, дилзем и др. (класс 2), или производные бензотиазепинов; нифедипин, коринфар, адалат и др. (класс 3), или производные дигидропиридинов. В зависимости от особенностей действия антагонисты кальция делят также на брадикардические (верапамил, дилтиазем) и вазодилатирующие (нифедипин), не обладающие кардиопротекторным действием.

Различные фармакологические эффекты при действии этих препаратов на кардиомиоциты, клетки проводящей системы сердца и гладкомышечные клетки сосудов обусловлены особенностями химической структуры (табл. 2).

Из представленных в табл. 2 данных видно, каким различным, иногда прямо противоположным действием обладают антагонисты кальция разных классов. Для антагонистов кальция 1-го и 2-го классов к таким особенностям относятся ухудшение функции автоматизма синусового узла, нарушения атрио-вентрикулярной проводимости и снижение сократительной способности миокарда.

Таблица 1.

Характеристика некоторых потенциал-зависимых кальциевых каналов.

Тип канала	Локализация каналов	Действующие вещества	Функция
Lm	Кардиомиоциты Гладкомышечные клетки сосудов	Верапамил Дилтиазем Нифедипин	Сократимость Автоматизм Проводимость
Tm	Синусовый узел Атрио-вентрикулярный узел	Верапамил Дилтиазем Нифедипин	Автоматизм Проводимость
R	Эндотелиальные клетки	Исрадипин Амлодипин	Секреция эндотелий-зависимого расслабляющего фактора и эндотелина - 1

Для нифедипина, который нашел широкое распространение при лечении артериальной гипертензии (АГ), острых и хронических форм ИБС, особое значение имеют такие проявления, как тахикардия, системная вазодилатация. Короткое время до достижения максимальной концентрации нифедипина в крови и малый период полувыведения наряду с высокой скоростью клиренса приводят к тому, что больные АГ и ИБС не защищены от ишемии миокарда, особенно в утренние часы. Этим же обусловлено и неблагоприятное действие нифедипина при остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии, связанное с быстрой вазодилатацией и активацией симпатоадреналовой системы.

Метаанализ результатов выполненных в 80-е и 90-е годы 16 многоцентровых исследований поставил вопрос о повышении риска смерти у больных при лечении острых и хронических форм ИБС нифедипином, об адекватном выборе показаний и доз препарата при лечении больных различными клиническими вариантами ИБС и АГ. Дальнейшие работы показали, что метаанализ, проведенный С. Furberg, В. Psaty, J. Meyer в 1995 году не вполне корректен.

Нашел подтверждение спокойный и взвешенный подход, который избрал Ученый Совет НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова Всероссийского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ (Тер. архив, 1996 г., N 9, Т. 68, С. 18-19). По-видимому, можно придерживаться следующих основных положений, согласно которым:

- Лечение короткодействующими антагонистами кальция (нифедипином) противопоказано при острой коронарной недостаточности (остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии).

- Несмотря на то, что в настоящее время нет убедительных данных о вреде лечения больных АГ нифедипином короткого действия в дозах, не превышающих 40 мг в сутки, вплоть до получения результатов проспективных контролируемых исследований рекомендовано воздерживаться от длительного применения нифедипина короткого действия у больных этой группы.

- Не рекомендуется применение нифедипина при лечении больных, перенесших инфаркт миокарда, и больных хронической ИБС со стабильной стенокардией и стенокардией покоя.

- Применение короткодействующих антагонистов кальция нецелесообразно также использовать для лечения больных с сердечной недостаточностью (СН) и сниженной сократимостью левого желудочка.

Однако короткодействующая форма нифедипина может применяться для купирования гипертонических кризов и приступов стенокардии, в патогенезе которых существенно роль спазма коронарных сосудов, а также для лечения АГ в дозах, не превышающих 40 мг в сутки, как временная терапия, если нет других способов контроля АД. Следует также рас-

смотреть возможность применения нифедипина в комбинации с бета-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ.

Даже при изложенном выше объективном взгляде на проблему использования короткодействующих дигидропиридинов терапевты и кардиологи теряют один из основных инструментов воздействия при длительном лечении пациентов с АГ и ИБС.

Естественно, что в результате исследований лабораторий разных фармацевтических фирм разрабатываются новые лекарственные средства. При этом развиваются два основных направления:

- разрабатываются новые технологии, пролонгирующие действие и повышающие эффективность антагонистов кальция;

- создаются препараты с новыми фармакодинамическими свойствами.

В связи с тем, что наибольшее число осложнений связано с коротким действием антагонистов кальция, разработаны ретардные формы препаратов, которые обладают меньшим побочным действием. В ретардных формах используются специальные технологии, которые обеспечивают равномерное высвобождение активного вещества в течение 12 - 24 часов (CD, CR, ER) или медленное всасывание его из желудочно-кишечного тракта (GITS).

К таким ретардным формам относятся ВЕРАПАМИЛ SR (Isoptin SR, Isoptin retard, Calan SR и др.), ДИЛТИАЗЕМ SR (Dilzem-retard, Cardizem SR/CD, Dilacor XL и др.). Особенно важно получение ретардированных

Таблица 2.
Некоторые физиологические эффекты при применении антагонистов кальция первого поколения

Физиологические эффекты	Классы антагонистов кальция		
	1 класс Верапамил	2 класс Дилтиазем	3 класс Нифедипин
Функция синусового узла	(- -)	(-)	(0)
Частота сердечных сокращений	(- -)	(-)	(+)
Скорость АВ проведения	(- -)	(-)	(0)
Сократимость миокарда	(- -)	(-)	(+/-)
Системная вазодилатация	(+ +)	(+)	(+ + +)
Сердечный выброс (УО)	(+/-)	(+/-)	(+)
Коронарный кровоток	(+)	(+ +)	(+ +)
Антиаритмический эффект	(+)	(+)	(0)
Почечное сосудистое сопротивление	(-)	(-)	(- -)
Скорость клубочковой фильтрации	(0)	(0/+)	(+)
Антиадренергическая активность	(+)	(+)	(0)
Норадреналин в плазме крови	(+)	(+)	(+)

Примечание: (-) - снижение, (- -) - значительное снижение, (0) - отсутствие изменений, (0/+) - отсутствие изменений или незначительное увеличение, (+) - увеличение, (+ +) - выраженное увеличение, (+ + +) - резко выраженное увеличение.

форм для дигидропиридиновых производных. К ним относятся НИФЕДИПИН SR (Adalat-retard, Corinfar-retard, Cordipin-retard) и НИФЕДИПИН GITS (Adalat OROS, Adalat XL, Procardia XL).

Но, естественно, наиболее прогрессивным является создание препаратов, в которых длительное действие обусловлено не специальными технологиями, а специфическими особенностями фармакодинамики препаратов. Последовательно были получены препараты второго и третьего поколений: для первого класса (фенилалкиламины) - это амипамил и гамипамил, более эффективные и обладающие меньшими побочными действиями, чем верапамил. Для второго класса - это препараты бензотиазепина: клинтиазем, который в 4 раза сильнее, чем дилтиазем и обладает более продолжительным антигипертензивным и антиишемическим действием. Для третьего класса (дигидропиридины) созданы не только препараты второго поколения (лацидипин, никардипин, исрадицин, фелодипин), но и третьего поколения (амлодипин).

В табл. 3 антагонисты Са сгруппированы по следующим критериям: химическая группа (1), преимущественное действие на сердце и сосуды (2), препараты первого поколения (3), второго - ретардированные (4), второго с новыми химическими свойствами (5) и третьего поколения (6).

Принципиальное отличие амлодипина заключается в том, что он обладает уникальными свойствами, связанными с особенностями фармакодинамики, которые позволяют отнести его к антагонистам кальция третьего поколения. Оптимальные характеристики обеспечивают предсказуемость реакции на препарат, которая, в частности, зависит от биодоступности, объема распределения и соотношения между максимальной и минимальной концентрациями его в плазме крови. Сравнительные данные дигидропиридинов первого, второго и третьего поколений представлены в табл. 4.

Амлодипин характеризуется высокой биодоступностью. Этот показатель колеблется от 60 до 80% в сравнении, например, с 20-30% при приеме нифедипина и 12-16% при приеме фелодипина. Для него характерно

замедленное начало и очень большая продолжительность (до 35 часов) действия, очень длительный период полужизни в плазме крови, незначительные колебания концентрации препарата в течение суток, что делает излишним создание ретардированных форм. Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови - от 6 до 12 часов.

Связывание амлодипина с белками плазмы составляет 99%. Период его полувыведения (T_{1/2}) колеблется от 35 до 52 часов в отличие от нифедипина (2-11 часов) и от фелодипина (3-14 часов). Объем распределения амлодипина составляет 21 л/кг в отличие от нифедипина (0,6-1,4) и от фелодипина (6-18 л/кг). Амлодипин - единственный дигидропиридиновый антагонист кальция, применение которого не приводит к активации симпатоадреналовой системы и не сопровождается повышенной выработкой ренина и альдостерона. Препарат полностью ионизируется при физиологическом рН крови.

Показатели фармакодинамики определяют особенности врачебной тактики при использовании амлодипина: - Первый эффект от применения препарата можно ожидать не ранее 6-10 часов, а полный антигипертензивный эффект развивается через 5-7 дней после его назначения. Из этого следует, что при первом применении амлодипина у больных с высокой АГ в начале лечения необходимо использовать комбинированную терапию, сочетая его использование с другими гипотензивными средствами. В дальнейшем (через 5-7 дней), когда полностью проявляется действие амлодипина, другие препараты чаще всего можно отменить.

Естественно, в силу медленного проявления антигипертензивного эффекта, при гипертензивном кризе нельзя рассчитывать на быстрое действие амлодипина, так же точно, как нельзя рассчитывать на его эффект при «кризовом» течении высокой АГ, или при стрессорных состояниях, или при подъемах АД в случае, например, магнитных бурь. В то же время при этих условиях он является отличным фоновым препаратом, предупреждающим развитие гипертензивных кризов при метеорологической, эмоциональных нагрузках или других факторах, способствующих стрессорным реакциям.

факторах, способствующих стрессорным реакциям.

- Применение амлодипина позволяет добиваться стойкого антигипертензивного эффекта. Длительное его использование способствует обратному развитию гипертрофии левого желудочка, в частности, вследствие стойкого снижения АД.

- Антигипертензивный эффект не меняется в зависимости от времени приема препарата в течение дня, от оплошности, при которой пропускается очередной прием, от времени и от характера приема пищи. Алкоголь существенно не влияет на гемодинамические

Таблица 3.

Группировка антагонистов кальция (Т.Тоуо-Ока, W.Nayler, 1996 с изменениями)

Химическая группа	Селективность	Препараты 1-го поколения	Препараты 2-го поколения		Препараты 3-го поколения
			2a	2b	
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Дигидропиридины	Артерии > сердце	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS	Бенидипин	Амлодипин
				Никардипин	
			Фелодипин ER	Исрадицин	
			Никардипин ER	Нимодипин	
			Исрадицин ER	Нисолдипин	
			Нитрендипин		
Бензотиазепины	Артерии = сердце	Дилтиазем	Дилтиазем	Клантиазем	
Фенилалкиламины	Артерии < сердце	Верапамил	Верапамил SR	Анипамил	
				Галлопамил	

эффекты в отличие от реакции других дигидропиридиновых препаратов.

- При стенокардии, естественно, нельзя ожидать быстрого эффекта при первичном назначении амлодипина. В то же время, помимо влияния препарата на стенокардию за счет снижения АД, во многих исследованиях отмечается дилатирующий эффект амлодипина на коронарные сосуды.

- При лечении больных с АГ почечного генеза важно учитывать, что дигидропиридиновые производные значительно уменьшают почечное сосудистое сопротивление с увеличением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Поэтому амлодипин является средством выбора при лечении заболеваний почек, сопровождающихся АГ. Нефропротекторное действие амлодипина обусловлено снижением системного и почечного перфузионного давления, расширением почечных артерий и артериол, повышением скорости клубочковой фильтрации, умеренным натрийуретическим действием, отсутствием активации ренин-ангиотензиновой системы и отсутствием активации симпатoadrenalной системы.

- В ряде работ показано антиатерогенное действие амлодипина в экспериментальных исследованиях на кроликах, крысах и обезьянах и в

клинических исследованиях.

Оно проявляется, в частности, уменьшением числа бляшек и их травм, снижением способности тормозить адгезию и агрегацию тромбоцитов и профилактикой или торможением пролиферации гладкомышечных клеток. По-видимому, эффективной может явиться комбинация амлодипина и статинов.

- Известно, что АГ является фактором, способствующим возникновению пароксизмов фибрилляции предсердий. Мы располагаем рядом наблюдений, при которых параллельно нормализации АД у больных на длительный срок исчезали пароксизмы мерцательной аритмии.

- Важно отметить, что амлодипин, в отличие от многих других антагонистов кальция (верапамил, нитрендипин), не влияет на содержание дигоксина в крови. Показано также, что препарат может применяться у больных сахарным диабетом и не оказывает влияния на содержание глюкозы.

- В связи с тем, что в метаболизме амлодипина основную роль играет состояние печени, относительным противопоказанием к его применению яв-

ляется поражение печени и первый триместр беременности. Следует учитывать, что у кормящих матерей амлодипин выделяется с грудным молоком.

Анализ данных литературы и собственный опыт позволяют сформулировать показания к применению амлодипина:

- Монотерапия эссенциальной артериальной гипертензии.

- Комбинированная терапия гипертензии любого происхождения, в том числе АГ при заболеваниях почек с наличием или отсутствием почечной недостаточности.

- Терапия артериальной гипертензии при диабетическом гломерулосклерозе.

- Комбинированная терапия при разных формах ИБС в том числе при острых формах коронарной недостаточности (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия).

- Комбинированная терапия при сердечной недостаточности.

- Фоновая терапия при реперфузионном синдроме и при баллонной ангиопластике.

В соответствии с современными требованиями о выборе Evidence based medicine (лечения, основанного на доказательствах), лишь результаты многоцентровых

Таблица 4.

Некоторые физиологические эффекты при применении препаратов дигидропиридина первого, второго и третьего поколения

Физиологические эффекты	Дигидропиридиновые производные			
	Нифедипин (1 поколение)	Исрадипин (2 поколение)	Фелодипин (2 поколение)	Амлодипин (3 поколение)
Функция синусового узла	(+)	(+/-)	(0)	(0)
Частота сердечных сокращений	(+)	(0/+)	(0/+)	(0)
Скорость АВ проведения	(0)	(0)	(0)	(0)
Сократимость миокарда	(+/-)	(+/-)	(+/-)	(+/-)
Системная вазодилатация	(+++)	(++)	(++)	(++)
Сердечный выброс (УО)	(+)	(+)	(++)	(+)
Коронарный кровоток	(++)	(+)	(+)	(+)
Антиаритмический эффект	(0)	(0)	(0)	(0)
Почечное сосудистое сопротивление	(- -)	?	(-)	(- -)
Скорость клубочковой фильтрации	(+)	?	(+)	(+)
Антиадренергическая активность	(0)	?	(+)	(0)
Норадренагин плазмы крови	(+)	?	(+)	(0)

Примечание: (-) - снижение, (- -) - значительное снижение, (0) - отсутствие изменений, (0/+) - отсутствие изменений или незначительное увеличение, (+) - увеличение, (++) - выраженное увеличение, (+++) - резко выраженное увеличение.

сравнительных или плацебоконтролируемых исследований, проведенных в соответствии с требованиями GCP (Хорошей клинической практики) могут служить основанием для рекомендаций к использованию того или иного препарата.

Эффективности и безопасности амлодипина был посвящен целый ряд крупных исследовательских программ. Хотелось бы коротко осветить результаты некоторых из них.

а). В исследование ACCT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) было включено 1084 пациента с мягкой и умеренной АГ в возрасте от 21 до 84 лет, которые принимали амлодипин в дозе 5-10 мг в сутки в течение 4-х месяцев. Запланированный гипотензивный эффект был получен у 86% больных вне зависимости от их возраста, пола и расы. Наиболее частым осложнением были отеки стоп и голеней слабой или средней выраженности.

б). Еще одно исследование, в котором была показана эффективность амлодипина при АГ - TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study). 902 пациента в возрасте от 45 до 69 лет в течение 4,4 года получали один из гипотензивных препаратов (амлодипин 5 мг, ацебутолол 400 мг, хлорталидон 15 мг, доксазозин 2 мг, эналаприл 5 мг) или плацебо. Все препараты достоверно и примерно одинаково снижали АД в сравнении с плацебо, причем смерть и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения возникали даже несколько (недостоверно) чаще в группе плацебо. Весьма интересной находкой оказалось то, что в группе активной терапии побочных реакций оказалось достоверно меньше, чем при приеме плацебо.

В результате этих двух исследований показана очевидная эффективность и безопасность длительного лечения артериальной гипертензии амлодипином в дозе 5-10 мг в сутки.

в). В исследовании CAPE (Circadian Anti-ischemia Program in Europe) оценивался антиишемический эффект амлодипина в сравнении с плацебо у 315 пациентов (202 - получали амлодипин, а 113 - плацебо) с хронической стабильной стенокардией (три и более приступа стенокардии в неделю, 4 и более эпизода ишемии или 20 минут и более - время депрессии сегмента ST при 48-часовом мониторинге). Больные принимали в течение 4 недель по 5 мг препарата в сутки, последующие 4 недели - по 10 мг.

Оказалось, что амлодипин по данным 48-часового мониторинга ЭКГ достоверно снижал как частоту эпизодов, так и суммарное время ишемии в целом. Кроме того, препарат существенно уменьшал число приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине. Частота побочных реакций при приеме амлодипина и плацебо достоверно не различалась. В результате исследования CAPE доказана эффективность амлодипина в дозе 5-10 мг в сутки при ИБС, стабильной стенокардии и безлевой ишемии миокарда.

г). Целью плацебо-контролируемого исследования PRAISE (Prospective Randomised Amlodipine Survival Evaluation) явилось изучение влияния амлодипина на выживаемость при хронической сердечной недостаточности. В исследование были включены 1153 пациента как с ИБС (732 больных), так и с неишемическим поражением миокарда (421 больной). У всех больных име-

лась тяжелая дисфункция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка менее 30%) и клинические проявления сердечной недостаточности. Пациенты, помимо стандартной терапии, получали 5 мг амлодипина в сутки в течение двух недель, а затем 10 мг в течение 6 - 33 месяцев.

В этом исследовании было убедительно показано, что амлодипин не увеличивает смертность у больных с СН в целом по группе и даже увеличивает срок жизни при неишемических поражениях миокарда. Частота возникновения побочных реакций и необходимость прекращения терапии в группах плацебо и амлодипина существенно не различались, хотя отеки и ортостатическая гипотензия в основной группе встречались несколько чаще. Результат исследования PRAISE: доказана безопасность использования амлодипина в суточной дозе от 5 до 10 мг у пациентов с СН и сниженной сократительной способностью миокарда.

Таким образом, приведенные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности применения амлодипина. Для практического врача - кардиолога, по нашему мнению, имеют значение следующие обстоятельства:

а). При использовании разных групп антагонистов кальция необходимо учитывать особенности фармакодинамики препаратов (период полувыведения, время максимальной концентрации препаратов, длительность их действия, органы «мишени», влияние лекарственных средств на кардиомиоциты, центры автоматизма, проводящую систему сердца).

б). Необходимо учитывать, что лаборатории фармацевтических фирм стремятся к созданию новых поколений антагонистов кальция, лишенных недостатков, присущих препаратам первого поколения, обладающих большой шириной терапевтического спектра, минимумом осложнений и побочных явлений, высокой эффективностью при лечении кардиологических заболеваний.

в). Важно хорошо ориентироваться в независимых многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях, которые помогают статистически оценить риск возникновения опасных для жизни осложнений, эффективность применения антагонистов кальция при лечении основных сердечно-сосудистых заболеваний значительных контингентов популяции.

г). На наш взгляд, практикующему врачу необходимо помимо этого учитывать при выборе препаратов не только их фармакодинамику, но в первую очередь, клиническую форму заболевания, сопутствующие болезни, вероятные осложнения, индивидуальные особенности пациентов (возраст, пол, идиосинкразию, аллергический статус, психологический портрет, профессиональные вредности и другие особенности), так как кардиолог-практик лечит не «популяцию», а конкретного больного.

Амлодипин (торговое название НОРВАСК) достаточно хорошо известен в России. Как уже показано ранее, в сравнении с нифедипином этот препарат обладает рядом существенных преимуществ. Помимо основного (вазодилатирующего) действия, он обладает также нефропротекторным эффектом, обусловленным снижением системного и почечного перфузионного давления, расширением почечных артерий и артериол, повыше-

нием скорости клубочковой фильтрации, умеренным натрийуретическим действием, отсутствием активации ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем.

Максимальная концентрация амлодипина при приеме внутрь наступает через 6-12 часов, что существенно снижает вероятность резкого падения АД при его приеме. По той же причине значительно реже возникают и другие побочные эффекты, характерные для короткодействующих дигидропиридинов. Это препарат длительного действия, с периодом полувыведения 35 - 50 часов. Он предназначен для однократного приема в сутки, что удобно при применении препаратов. Определенное отношение к качеству жизни больных имеет тот факт, что поступление препарата в кровоток не связано с приемом пищи. Следовательно, не имеет значения, когда (до, во время или после еды) пациент принимает лекарство.

Таким образом, преимущества амлодипина несомненны. Если вернуться к противопоказаниям при использовании дигидропиридинов короткого действия, то очевидно, что именно третье поколение дигидропиридинов - амлодипин позволяет заполнить образовавшуюся нишу. Напомним, что речь идет о следующих клинических ситуациях: длительное лечение АГ различного генеза; лечение ИБС, стенокардии, обусловленной как фиксированной, так и динамической обструкцией.

Амлодипин является, пожалуй, единственным препаратом антагонистов кальция, применение которого безопасно при застойной СН. Уместно напомнить, что использование при СН и острой коронарной недостаточности бензотиазепинов (дилтиазем) и фенилалкаламинов (верапамил) первого поколения исключается, так как ведет к увеличению риска повторных инфарктов и смертности, а также к прогрессированию СН.

Целесообразно несколько более подробно остановиться на особенностях применения амлодипина в кардиологической практике. Они определяются в первую очередь его фармакокинетическими свойствами. Как уже упоминалось, максимальная концентрация препаратов амлодипина в плазме после приема внутрь достигается через 6-12 часов. Сравнительные данные времени достижения максимальной концентрации в плазме некоторых наиболее известных антагонистов кальция приведены в табл. 5.

Очевидно, что из перечисленных препаратов наиболее плавно и мягко начинает действовать именно амлодипин. Такая медленная абсорбция препарата объясняется его первичным накоплением в печени и последующим перераспределением, а также медленным связыванием с мембранными рецепторами. Именно за счет медленного нарастания концентрации амлодипина и медленного связывания с рецепторами достигается мягкая, растянутая во времени вазодилатация.

Очевидным следствием постепенного повышения концентрации препарата является и то, что использование его для лечения гипертонических кризов или приступов стенокардии нецелесообразно. Еще одно чрезвычайно важное свойство препарата - продолжительный период полувыведения, составляющий от 35 до 50 часов (в среднем при повторных приемах - 45 часов). Сопоставление периодов полувыведения из плазмы ряда антагонистов кальция приведено в табл. 6.

Как показано в табл. 6, амлодипин обладает самым продолжительным периодом полувыведения из всех приведенных препаратов. Это позволяет назначать его больным 1 раз в сутки. При таком однократном приеме содержание препарата в крови достигает концентрации стабильного равновесия через 7-8 дней, после чего его уровень в плазме не изменяется. Важно подчеркнуть, что среднее содержание препарата в плазме крови в состоянии стабильного равновесия в 3,2 раза превышает его уровень после однократного приема.

Таблица 5.
Время достижения максимальной концентрации антагонистов кальция

Класс антагонистов кальция	Название препарата	Время в часах
Фенилалкаламины	Верапамил	1 - 2
Бензотиазепины	Дилтиазем	2 - 3
Дигидропиридины	Нифедипин (обычный)	1 - 2
	Нифедипин (ретард)	3 - 6
	Никардипин	0,5 - 2
	Исрадипин	2 - 3
	Фелодипин (обычный)	1,5
	Фелодипин (ретард)	3 - 7
	Амлодипин	6 - 12

Следовательно, максимума действия амлодипина можно ожидать через неделю от начала его приема. Именно через неделю можно судить об эффективности препарата. Поэтому не следует ранее, чем через 7-8 дней рассматривать вопрос о смене препарата или увеличении его дозы от 5 до 10 мг в сутки. Еще одним важным следствием стабильной концентрации амлодипина в плазме крови является гарантированная защита при циркадных изменениях уровня АД и частоты эпизодов ишемии миокарда. Как известно, наиболее опасными являются подъемы АД и эпизоды ишемии в ранние утренние часы.

Наконец, продолжительный период полувыведения делает амлодипин оптимальным препаратом для «недисциплинированных» больных, не склонных к регулярному приему лекарств. Таких больных, кстати, по данным литературы, около 40%. Даже после прекращения приема препарата, как было показано в одном из исследований, контроль уровня АД сохраняется в течение трех

Таблица 6.
Продолжительность периодов полувыведения разных классов антагонистов кальция

Класс антагонистов кальция	Название препарата	Период полувыведения (в часах)
Фенилалкаламины	Верапамил	3 - 10
Бензотиазепины	Дилтиазем	2 - 11
Дигидропиридины	Нифедипин	2 - 3
	Нитрендипин	2 - 23
	Никардипин	1 - 5
	Фелодипин	10 - 36
	Амлодипин	35 - 50

суток. Для лечения АГ можно использовать в качестве монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами (ингибиторами АПФ, селективными и неселективными бета-адреноблокаторами, диуретиками) в дозе 5 или 10 мг в сутки.

В тех случаях когда АГ является причиной или сочетается с фибрилляцией предсердий уместно назначение амлодипина для монотерапии или в сочетании с небольшими дозами селективных бета-адреноблокаторов, например, атенололом в дозе 12,5-25 мг в день, что либо полностью, либо на длительный срок может предупреждать пароксизмы мерцательной аритмии, если удается нормализовать АД.

Тот факт, что амлодипин обладает сосудорасширяющим действием на сосуды почек, не вызывает активации системы ренин-ангиотензин, не влияет существенно образом на электролитный баланс, делает оправданным применение амлодипина у больных с почечной гипертензией разного генеза и при диабетическом гломерулосклерозе даже у больных с почечной недостаточностью.

В той же дозе 5 - 10 мг амлодипин назначается пациентам со стенокардией и безболевым ишемией миокарда, обусловленной как фиксированной, так и динамической обструкцией коронарных артерий. Он может с успехом сочетаться при лечении этих больных с нитропрепаратами и бета-адреноблокаторами. Наличие СН, например, у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, аневризмой левого желудочка, не является противопоказанием к назначению амлодипина.

Назначение этого препарата является вполне обоснованным у пациентов с СН на фоне ИБС, а также с неишемической (дилатационной) кардиомиопатией и застойной сердечной недостаточностью. Отмечена целесообразность использования амлодипина совместно со статинами при гиперлипидемиях. Важно отметить также, что амлодипин не приводит к повышению концентрации в плазме сердечных гликозидов (дигоксина, изоланида и др.). К этому списку необходимо добавить возможность сочетания амлодипина с антикоагулянтами, нестероидными противовоспалительными средствами, антибиотиками, циметидином, гипогликемическими препаратами.

Препарат одинаково хорошо переносится как молодыми, так и пожилыми пациентами. У последних не возникает необходимости в какой-либо специальной коррекции дозы. Как уже было сказано, амлодипин безопасно взаимодействует с ингибиторами АПФ, селективными и неселективными бета-адреноблокаторами, диуретиками, нитропрепаратами.

Из побочных действий наиболее часто встречаются: головные боли, отеки стоп и голеней, усталость, сонливость, тошнота, боли в животе, приливы, головокружения, сердцебиения. Отеки голеней и стоп встречаются реже (3-8%), чем при применении нифедипина. Нередко появившиеся отеки исчезают через несколько дней и потому, как правило, не являются основанием для отмены амлодипина. Лишь однажды мы встретились с массивными отеками, потребовавшими отмены препарата и назначения диуретиков.

Единственным известным абсолютным противопоказанием к лечению амлодипином является аллергия к дигидропиридинам. В то же время его необходимо с осторожностью использовать при тяжелых заболеваниях печени, так как это основной орган его метаболизма. К относительным противопоказаниям относится первый триместр беременности. Необходимо помнить, что амлодипин содержится в материнском молоке. При передозировке препарата, возникающей вследствие грубых ошибок (случайный прием, суицидная попытка, детская шалость), проявляющейся гипотензией, можно рекомендовать промывание желудка, введение сосудосуживающих препаратов и глюконата кальция.

Итак, в заключение кратко перечислим основные преимущества амлодипина:

1. Максимальная концентрация препарата при приеме внутрь наступает через 6-12 часов, причем кривая изменения концентрации носит пологий характер. Это позволяет избежать резкого снижения АД.
2. Мягкая вазодилатация как следствие постепенного начала действия амлодипина. Характерные для нифедипина побочные действия, обусловленные быстрой вазодилатацией (головная боль, головокружение, прилив крови к лицу, сердцебиение), не выражены или отсутствуют.
3. Период полувыведения препарата составляет 35-50 часов, что позволяет использовать однократный в сутки прием для поддержания стабильной концентрации в плазме крови.
4. Хорошая переносимость амлодипина пожилыми пациентами, отсутствие необходимости в коррекции дозы.
5. Возможность использования препарата у пациентов с нарушениями функции и заболеваниями почек.
6. Возможность использования амлодипина в сочетании с другими препаратами, связывающимися с белками, включая сердечные гликозиды, диуретики, нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антикоагулянты и др.
7. Одинаковая эффективность препарата при приеме до и после еды, так как его поступление в системный кровоток не связано с приемом пищи.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА.

1. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии. М.: «Медпрактика», 1996, 784 с.
2. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. М.: 1997.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Современная классификация антагонистов кальция. Кардиология, 1997, N3, с. 96-99.
4. Chou T.C., Li C.Y., Yen M.H., Ding Y.A. Antiplatelet effect of amlodipine: a possible mechanism through a nitric oxide-mediated process. *Biochem. Pharmacol.*, 1999, 15; 58 (10): 1657-1663.
5. Grimm R.H. Jr., Flack J.M., Grandits G.A. et al. Long-term effect on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. *JAMA*, 1996, 22-29; 275 (20): 1549-1556.
6. Grimm R.H. Jr., Grandits G.A., Culter J.A. et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension

- Study. Arch. Intern. Med., 1997, 24; 157 (6): 638-648.
7. Hampton J.R. Different causes of heart failure need different treatment strategies. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1999, 33 Suppl. 3: S37-S41.
 8. Kloner R.A., Sowers J.R., DiBona G.F. et al. Effect of amlodipine on left ventricular mass in the Amlodipine Cardiovascular Community Trial. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1999, 26 (3): 471-476.
 9. Kukin M.L., Freudenberg R.S., Mannino M.M. et al. Short-term and long-term hemodynamic and clinical effects of metoprolol alone and combined with amlodipine in patients with chronic heart failure. Am. Heart J., 1999, 138 (2 Pt 1): 261-268.
 10. Lichtlen P.R., Fisher L.D. Analysis of arrhythmias in the Circadian Antiischemia Program in Europe (CAPE) study. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1999, 33 (1): 135-139.
 11. Mason R.P., Mak I.T., Trumbore M.W., Mason P.E. Antioxidant properties of calcium antagonists related to membrane biophysical interactions. Am. J. Cardiol., 1999, 19; 84 (4A): 16L-22L.
 12. O'Connor C.M., Radensky P.W., Unger A.N., Martin B.C. Hospital use and costs among patients with nonischemic cardiomyopathy in the first prospective randomized amlodipine survival evaluation study. Clin. Ther., 1999, 21 (7): 1254-1265.
 13. Oparil S. Long-term morbidity and mortality trials with amlodipine. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1999, 33 Suppl. 2: S1-S6.
 14. Opie L.H. Clinical use of calcium antagonist drug. Second ed., Boston. Kluwer Academic Publishers, 1990.

АМЛОДИПИН

Л.В. Чирейкин, Ю.В. Шубик

Блокаторы кальциевых каналов группы дигидропиридинов используются при лечении больных с артериальной гипертензией и ИБС. Однако, наличие ряда побочных действий, обусловленных активацией симпато-адренальной системы, ограничивают их использование. Наиболее целесообразно применение дигидропиридинов 3-го поколения - амлодипина, обладающего целым рядом особенностей: высокая биодоступность, замедленное начало действия, длительный период полураспада, незначительные колебания концентрации в течении суток. Эти особенности определяют врачебную тактику: полный антигипертензивный эффект амлодипина развивается только через 5-7 дней, поэтому препарат неэффективен при лечении гипертонических кризов, но использование амлодипина позволяет добиться стойкой ремиссии. Показаниями к назначению амлодипина следует считать: монотерапию эссенциальной артериальной гипертензии; комбинированную терапию гипертензии любого генеза; терапию артериальной гипертензии при диабетической нефропатии; комбинированную терапию различных форм ИБС и сердечной недостаточности; фоновую терапию при реперфузионном синдроме и баллонной ангиопластике.

AMLODIPINE

L. V. Chireikin, Yu. V. Shubik

The calcium channel blockers of dihydropyridine group are used in the treatment of patients with arterial hypertension and coronary heart disease. However, a number of adverse effects due to an activation of sympatho-adrenal system limits their application. The application of amlodipine, a drug of the 3rd generation dihydropyridine, is especially expedient as it possesses a number of advanced features: a high bioaccessibility, slowed onset of action, long half-life period, and slight changes in its concentration within a 24-hour period. These features determine a clinical tactics of application: a comprehensive antihypertensive effect of amlodipine develops only in 5-7 days, therefore, the drug is ineffective in treatment of hypertensive crises, but amlodipine allows one to attain a stable remission. The indications for clinical use of amlodipine should be considered as follows: its alone application for treatment of essential arterial hypertension, a part of combined treatment of hypertension of any origin, as well as treatment of arterial hypertension in diabetic nephropathy, a part of combined treatment of different forms of coronary heart disease and heart failure, background treatment in the case of reperfusion syndrome and PTCA.