

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВОГО ПРЕПАРАТА АМЛОДИПИНА – S-АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ I–II СТЕПЕНИ

М.А.Максимова, Ю.В.Лукина, С.Н. Толпыгина, Е.В. Шилова,
Н.А.Дмитриева, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росмедтехнологий, Москва,

Кафедра доказательной медицины, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Сравнительное изучение эффективности и безопасности нового препарата амлодипина – S-амлодипина у больных артериальной гипертонией I–II степени

М.А.Максимова, Ю.В.Лукина, С.Н. Толпыгина, Е.В. Шилова, Н.А.Дмитриева, С.Ю. Марцевич
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва
Кафедра доказательной медицины, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность нового препарата амлодипина – S-амлодипина (Азомекс, Emcur, Индия) – у больных артериальной гипертонией (АГ) I–II степени в сравнении с оригинальным препаратом рацемического амлодипина (Норваск, Pfizer, США).

Материал и методы. 39 больных АГ I–II степени были рандомизированы на две группы и принимали препараты амлодипина в течение 8 недель. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили до начала и в конце лечения.

Результаты. 8-недельную терапию полностью завершили 34 пациента. Оба препарата оказывали выраженное гипотензивное действие: отмечено статистически значимое снижение средних показателей систолического и диастолического артериального давления (АД) при офисном измерении, а также средних показатели АД по данным СМАД. При этом отмечено статистически более значимое снижение систолического и диастолического АД через 4 недели лечения S-амлодипином в сравнении с группой рацемического амлодипина и большее снижение среднесуточного и среднедневного диастолического АД в группе S-амлодипина.

Заключение. S-амлодипин – эффективное антигипертензивное средство, оказывающее более выраженный эффект через 4 недели лечения, чем рацемический амлодипин.

Ключевые слова: артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, S-амлодипин, рацемический амлодипин.

РФК 2008;2:34–37

Comparative study of efficiency and safety of the new drug of amlodipine – S-amlodipine in patients with arterial hypertension of I–II degree

M.A. Maksimova, Y.V. Lukina, S.N. Tolpygina, E.V. Shilova, N.A. Dmitrieva, S.Y. Martsevich
State Research center of preventive medicine of Rosmedtechnology, Moscow
Department of evidence-based medicine, Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov

Aim. To evaluate efficacy and safety of a new drug of amlodipine – S-amlodipine (Azomex, Emcur, India) compared to original drug of racemic amlodipine (Norvasc, Pfizer, USA) in patients with arterial hypertension (HT) of I–II grade.

Material and methods. 39 patients with HT of I–II grade were randomized into two groups and took drugs of amlodipine during 8 weeks. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was undertaken before treatment and at the end of treatment.

Results. 34 patients completed 8-week therapy. Both drugs showed antihypertensive effect: significant decrease in average levels of systolic and diastolic blood pressure (BP) recorded by office and ABPM measurements. Compared to racemic amlodipine S-amlodipine caused bigger decrease in systolic and diastolic BP and bigger decrease in daily and 24-hour average diastolic BP after 4 week of therapy.

Conclusion. S-amlodipine is effective antihypertensive drug, showing more significant BP decrease in comparison with this of racemic amlodipine after 4 weeks of treatment.

Key words: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, S-amlodipine, racemic amlodipine.

Rational Pharmacother. Card. 2008;2:34–37

Антагонисты кальция входят в состав антигипертензивных препаратов основных классов. Амлодипин – антагонист кальция дигидропиридинового ряда второго поколения. Он блокирует медленные кальциевые каналы (каналы L-типа) и препятствует внутриклеточной гиперкальциемии и сокращению гладкомышечных клеток, тем самым оказывая сосудорасширяющее действие [1]. Крупномасштабные многоцентровые рандомизированные исследования, такие как ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [2], ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [3], VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [4], наглядно продемонстрировали способность препарата существенно снижать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Известно, что некоторые вещества, имеющие в мо-

лекуле асимметричный (хиральный) атом углерода (т.е. атом, связанный с 4 различными заместителями), существуют в виде 2 стереоизомеров – энантиомеров. Подавляющее большинство лекарственных препаратов производится в виде рацемата, т.е. смеси энантиомеров. Примерами такой смеси являются соталол и пропранолол. Амлодипин также существует в виде рацемической смеси (R) и (S) изомеров. При этом энантиомеры лекарственного средства имеют различную фармакологическую активность. Исследования рацемической смеси *in vitro* показали, что S (-) изомер обладает большим фармакологическим эффектом, чем R (+) и гораздо быстрее удаляется из крови по сравнению с S (-) изомером [5]. Таким образом, применение препаратов, в состав которых входят изолированные S (-) изомеры активного вещества, представляется весьма

перспективным. Предполагается, что они будут эффективны в меньших дозах и поэтому безопаснее, чем рацемические препарат. С препаратом S-амлодипина уже проводились рандомизированные клинические исследования, доказавшие его высокую эффективность [6,7].

Цель исследования - сравнить клиническую эффективность и безопасность S-амлодипина (Азомекс, Emcur, Индия) и рацемического амлодипина (Норваск, Pfizer, США) у больных эссенциальной артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы

В исследование были включены 39 больных (9 мужчин и 30 женщин) с мягкой и умеренной АГ ($140 < \text{САД} < 180$ мм рт.ст. и/или $90 < \text{ДАД} < 110$ мм рт.ст. (САД – систолическое артериальное давление (АД), ДАД – диастолическое АД). Возраст больных колебался от 38 до 82 лет (в среднем $62,4 \pm 9,8$ года). В исследование не включались пациенты с симптоматической гипертонией, с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (NYHA III-IV класс), с пороками сердца, острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, атриовентрикулярной блокадой II-III степени, синоаурикулярной блокадой, тяжелым поражением печени и почек, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (требующими постоянного приема препаратов влияющих на АД), наличием в анамнезе (за 6 мес) нарушения мозгового кровообращения, повышенной чувствительностью к любому из компонентов применяемых препаратов, а также вероятностью несоблюдения расписания визитов.

Дизайн исследования – рандомизированное, открытое, сравнительное в параллельных группах. На скрининговом визите объясняли цели исследования и подписывалось информированное согласие. У больных собирали анамнез основного и сопутствующих заболеваний, проводили физикальный осмотр, измеряли АД (трехкратно с интервалом в 2 мин в положении сидя после 5-минутного отдыха) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). На этом визите также брали пробы крови для определения биохимических показателей и липидного профиля; проводили анализ мочи, регистрировали ЭКГ в 12-ти отведениях. Пациенты, получавшие ранее терапию по поводу АГ, проходили «отмывочный период» в течение 2 нед.

При визите 1 проводилась рандомизация пациентов на 2 группы. Пациенты первой группы ($n=20$) принимали препарат, содержащий 5 мг рацемического амлодипина, однократно утром; пациенты второй группы ($n=19$) - препарат S-амлодипина (2,5 мг) по той же схеме.

Согласно протоколу исследования, пациенты посещали врача через 4 и 8 нед лечения. При этом проводили офисное измерение АД, ЧСС, регистрировали воз-

можные побочные эффекты препаратов. Титрование дозы (увеличение в 2 раза) производилось через 4 нед при недостижении целевого уровня АД. Через 8 нед пациенты повторно сдавали кровь для определения биохимических показателей и липидного спектра, повторно регистрировалась ЭКГ.

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли на регистраторе фирмы «Schiller» исходно (после отмывочного периода) и через 8 нед лечения. При СМАД частота измерений в дневное время (с 7.00 до 23.00) составляла один раз в 15 мин, в ночное время (с 23.00 до 7.00) - один раз в 30 мин.

Для обработки результатов исследования использовали пакет статистических программ STATISTICA 6.0. Проверку на нормальность распределения проводили с использованием критериев Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Применялись стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, средних квадратичных отклонений), параметрические и непараметрические критерии (парный t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, критерий χ^2). Данные представлены в виде $M \pm \sigma$. Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Из 39 пациентов полностью завершили исследование 34; 5 пациентов выбыли из-за побочных явлений.

Статистически значимых различий по возрасту, длительности основного заболевания, соотношению полов и гемодинамическим параметрам между группами выявлено не было (табл. 1).

Оба препарата оказывали выраженное гипотензивное действие. За время исследования среднее САД в группе рацемического амлодипина снизилось со $146,1 \pm 10,5$ до $133,4 \pm 17,5$ мм рт.ст. через 4 нед лечения ($p < 0,001$) и до $124,5 \pm 12,1$ мм рт.ст. через 8 нед ($p < 0,00001$); в группе S-амлодипина - с $149,6 \pm 8,8$ до $128,6 \pm 12,7$ мм рт.ст. через 4 нед ($p < 0,00001$) и до $122,1 \pm 10,8$ мм рт.ст. через 8 нед лечения ($p < 0,00001$). Средний показатель ДАД в первой группе до лечения составлял $89,2 \pm 5,5$ мм рт.ст., через 4 нед лечения - $83,7 \pm 7,6$ ($p < 0,05$) и $76,5 \pm 4,8$ мм рт.ст. в конце исследования ($p < 0,00001$). Во второй группе среднее ДАД до начала лечения составляло $93,3 \pm 7,5$ мм рт.ст., через 4 нед - $81,8 \pm 8,9$ мм рт.ст. ($p < 0,00001$), а в конце исследования - $76,2 \pm 5,5$ мм рт.ст. ($p < 0,00001$). Через 8 нед статистически значимых отличий между препаратами по влиянию на уровень САД и ДАД выявлено не было, но через 4 нед лечения S-амлодипином снижение САД и ДАД было статистически более значимым, чем при лечении рацемическим амлодипином ($p = 0,036$ и $p = 0,013$ соответственно).

На рис. 1 и 2 представлена динамика САД и ДАД на фоне лечения каждым препаратом по сравнению с ис-

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных (до лечения), результаты рандомизации ($M \pm \sigma$)

Показатель	Рацемический амлодипин	S-амлодипин	p
Возраст, лет	64,1 $\pm$ 10,1	60,7 $\pm$ 9,5	0,3
Длительность АГ, лет			
медиана	8,0	10,0	
квартили 25%; 75%	4,0; 32,5	3,0; 16,0	0,5
САД, мм рт.ст.	146,1 $\pm$ 10,5	149,6 $\pm$ 8,8	0,3
ДАД, мм рт.ст.	89,2 $\pm$ 5,5	93,3 $\pm$ 7,5	0,1
ЧСС, уд/мин	71,2 $\pm$ 8,6	71,5 $\pm$ 7,8	0,9
САД ср/сут., мм рт.ст.	134,9 $\pm$ 13,6	135,4 $\pm$ 10,0	0,9
САД ср/дн., мм рт.ст.	137,3 $\pm$ 13,3	138,0 $\pm$ 9,6	0,9
САД ср/ноч., мм рт.ст.	127,1 $\pm$ 16,4	126,0 $\pm$ 14,8	0,8
ДАД ср/сут., мм рт.ст.	84,4 $\pm$ 8,2	85,7 $\pm$ 8,1	0,6
ДАД ср/дн., мм рт.ст.	86,4 $\pm$ 8,4	89,1 $\pm$ 7,6	0,3
ДАД ср/ноч., мм рт.ст.	77,7 $\pm$ 9,2	77,6 $\pm$ 12,3	1,0
ср/сут. - среднесуточное, ср/дн. - среднедневное, ср/ноч. - средненочное			

ходными данными.

При СМАД отмечено значимое снижение средних показателей САД и ДАД (суточных, дневных, ночных) на фоне лечения каждым из препаратов и не выявлено статистически значимого влияния на ЧСС (табл. 2).

При этом более выраженное снижение ДАД среднесуточного и ДАД среднедневного отмечено в группе S-амлодипина.

Целевого уровня АД достигли по 18 пациентов. В табл. 3 представлены данные по эффективности различных доз препаратов.

За время исследования было зарегистрировано 37 случаев побочных эффектов: 21 - на фоне приема

рацемического амлодипина, 16 - на фоне S-амлодипина (табл. 4).

В 4 случаях при развитии побочных эффектов в виде отеков нижних конечностей средней степени выраженности (2 - при лечении S-амлодипином, 2 - при лечении рацемическим амлодипином) больные отказались от дальнейшего участия в исследовании. Одна пациентка досрочно завершила исследование в связи с появлением болей в спине и животе на фоне приема рацемического амлодипина. В остальных случаях побочные эффекты не требовали коррекции лечения или назначения дополнительной терапии.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что S-амлодипин обладает выраженным гипотензивным эффектом. Он оказывает более выраженное влияние на амбулаторное АД через 4 нед лечения, а также более значительно снижает ДАД среднесуточное и среднедневное (по данным СМАД), чем рацемический амлодипин. Ранее с препаратом S-амлодипина уже проводились клинические рандомизированные исследования, в которых также принимали участие пациенты с АГ I-II степени. При офисном измерении АД S-амлодипин в дозе 2,5 мг не уступал по эффективности рацемическому амлодипину с содержанием активного вещества 5 мг [6, 7], что согласуется с полученными нами данными. Однако в нашем исследовании продемонстрирована значимо большая эффективность S-амлодипина по сравнению с рацемическим препаратом. Данные СМАД подтверждают высокую эффективность S-амлодипина.

В ранее опубликованных работах не было отмечено побочных эффектов обоих препаратов [6, 7]. Мы же регистрировали побочные эффекты у пациентов обеих групп (см. табл. 4).

Необходимо дальнейшее сравнительное изучение

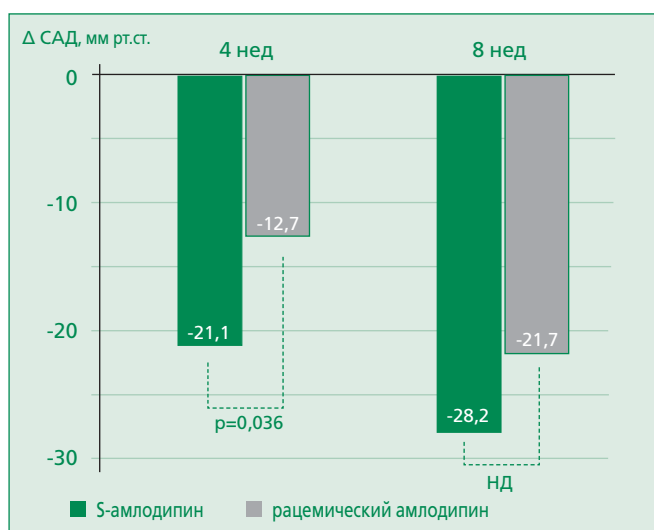


Рис. 1. Изменение показателей САД на фоне терапии (Δ САД)

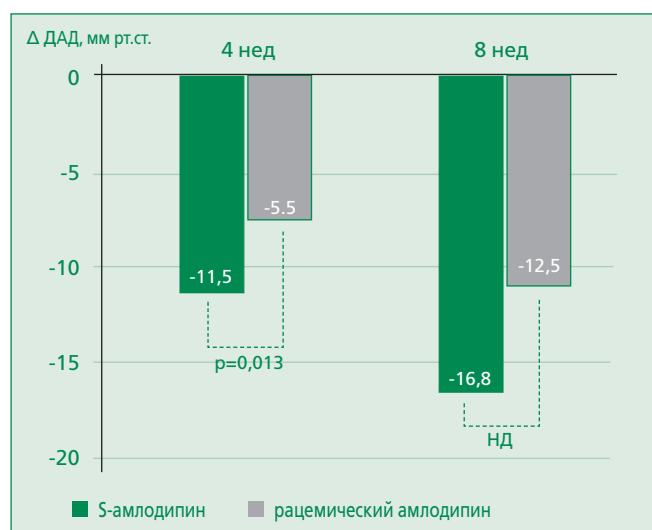


Рис. 2. Изменение показателей ДАД на фоне терапии (Δ ДАД)

Таблица 2. Показатели СМАД до лечения и на фоне лечения рацемическим амлодипином и S-амлодипином (М±σ)

Рацемический амлодипин		
Показатель	1-й визит	3-й визит
САД ср/сут., мм рт.ст.	134,9±13,6	122,9±11,7****
САД ср/дн., мм рт.ст.	137,3±13,3	124,4±11,7****
САД ср/ноч., мм рт.ст.	127,1±16,4	118,0±15,5**
ДАД ср/сут., мм рт.ст.	84,4±8,2	75,6±4,6*****
ДАД ср/дн., мм рт.ст.	86,4±8,4	77,6±4,4****
ДАД ср/ноч., мм рт.ст.	77,7±9,2	68,9±6,7***
ЧСС ср/сут., уд/мин.	74,7±10,2	75,6±9,2
ЧСС ср/дн., уд/мин.	77,2±11,0	78,4±10,0
ЧСС ср/ноч., уд/мин.	64,4±7,7	65,2±8,0
S-амлодипин		
Показатели	1-й визит	3-й визит
САД ср/сут., мм рт.ст.	135,4±10,0	122,4±8,1***
САД ср/дн., мм рт.ст.	138,0±9,6	124,4±7,8****
САД ср/ноч., мм рт.ст.	126,0±14,8	115,5±9,5*
ДАД ср/сут., мм рт.ст.	85,7±8,1	73,2±4,8*****
ДАД ср/дн., мм рт.ст.	89,1±7,6	75,1±5,0*****
ДАД ср/ноч., мм рт.ст.	77,6±12,3	66,5±5,9***
ЧСС ср/сут., уд/мин.	75,8±7,4	75,9±5,9
ЧСС ср/дн., уд/мин.	78,4±7,8	78,7±6,5
ЧСС ср/ноч., уд/мин.	66,0±7,4	65,9±6,6

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001, **** - p<0,0001, ***** - p<0,00001 – значимость различий в начале лечения и на фоне лечения.

Таблица 3. Оценка эффективности препаратов в зависимости от получаемой дозировки

Группа терапии	Пациенты, достигшие целевого АД, n (%)		Пациенты, не достигшие целевого АД, n (%)
	на начальной дозе	на удвоенной дозе	
Рацемический амлодипин (n=20)	9 (45)	+9 (45) всего 18 (90,0)	2 (10)
S-амлодипин (n=19)	10 (52,6)	+8 (42,1) всего 18 (94,7)	1 (5,3)

Литература

1. Фельдшерова Н.А., Семернин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований. Качественная клиническая практика 2002;(2):27-33.
2. 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;288:2981-97.
3. Dahl f B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. 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.
4. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens, based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004;363:2022–31.
5. Burges R.A., Gardiner D.G., Gwilt M. et al. Calcium channel blocking properties of amlodipine in vascular smooth muscle and cardiac muscle in vitro: evidence for voltage modulation of vascular dihydropyridine receptors. J Cardiovasc Pharmacol 1987;9:110-119.
6. Pathak L, Hiremath, Kerkar PG, Manade VG. Multicentric, clinical trial of S-Amlodipine 2.5 mg versus Amlodipine 5 mg in the treatment of mild to moderate hypertension--a randomized, double-blind clinical trial. J Assoc Physicians India 2004;52:197-202.
7. Kerkar PG. Clinical trial of S-Amlodipine 2.5 mg versus Amlodipine 5 mg in the treatment of hypertension. Indian J Clin Pract 2003; 13, 11:49-53.

Таблица 4. Частота побочных эффектов

Побочные эффекты	Рацемический амлодипин	S-амлодипин
Отеки нижних конечностей	5	9
Аллергические реакции	1	3
Боли в области сердца	3	0
Боли в животе	1	1
Гиперемия и жар лица	1	1
Сухость во рту	2	0
Перебои в работе сердца, сердцебиение	2	1
Гиперплазия и кровоточивость десен	1	0
Учащенное мочеиспускание	0	1
Изменение режима дефекации	2	0
Головокружение	1	0
Боли в спине	2	0
Всего случаев	21	16

эффективности и безопасности новых (изолированных изомерных) антигипертензивных препаратов, использование которых в практике представляется весьма перспективным.

Заключение

S-амлодипин является эффективным антигипертензивным препаратом для лечения пациентов с АГ I-II степени. По сравнению с рацемическим амлодипином он оказывает более выраженный эффект через 4 нед лечения. На фоне лечения S-амлодипином отмечается более выраженное снижение ДАД среднесуточного и среднедневного ДАД.