

РОЛЬ S-АМЛОДИПИНА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ АНТАГОНИСТАМИ КАЛЬЦИЯ И БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ

М.А. Максимова¹, Ю.В. Лукина^{1*}, С.Ю. Марцевич^{1,2}

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.

109990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова.

119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

Цель. Изучить эффективность и безопасность антагониста кальция, S-амлодипина, в комбинации с бета-адреноблокатором, атенололом, у больных артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени в сравнении с терапией фиксированной комбинацией, содержащей рацемический амлодипин и атенолол.

Материалы и методы. В исследовании включен 31 пациент: 7 мужчин и 24 женщины с АГ 1–2 степени. Пациентов рандомизировали в две группы по очередности назначения комбинаций, лечение каждой из них продолжалось 4 нед. Офисное артериальное давление (АД) оценивали до и после лечения, регистрировали возможные побочные эффекты.

Результаты. Все пациенты завершили исследование. Комбинация S-амлодипин+атенолол и фиксированная комбинация рацемический амлодипин+атенолол значительно снижали систолическое (в среднем -15,9 и -12,7 мм рт.ст., соответственно) и диастолическое (в среднем, -7,3 и -5,3 мм рт.ст., соответственно) АД. Также зарегистрировано снижение частоты сердечных сокращений (в среднем, -3 и -4 мин⁻¹, соответственно). Различия между комбинациями препаратов по влиянию на уровень АД и частоты сердечных сокращений были статистически незначимы.

Было зарегистрировано 8 случаев побочных эффектов при лечении комбинацией, содержащей S-амлодипин, и – 16 при лечении фиксированной комбинацией, содержащей рацемический амлодипин.

Заключение. Комбинация S-амлодипина с атенололом, так же как и фиксированная комбинация рацемического амлодипина с атенололом, являются эффективными для лечения пациентов АГ 1–2 степени, однако при использовании первой комбинации отмечено меньшее количество побочных эффектов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, S-амлодипин, бета-адреноблокатор, рацемический амлодипин.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):236–240

The role of S-amlodipine in arterial hypertension therapy with combination of calcium channel blockers and beta-blockers

M.A. Maksimova¹, Yu.V. Lukina^{1*}, S.Yu. Martsevich^{1,2}

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 109990 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 2119991 Russia

Aim. To study efficacy and safety of calcium channel blocker, S-amlodipine, in combination with β -blocker, atenolol, in patients with arterial hypertension (HT) 1-2 degree compared to fixed combination of racemic amlodipine and atenolol.

Material and methods. Patients (n=31, 7 men and 24 women) with HT 1–2 degree were included into the study. The patients were randomized into two groups by the combinations sequence. Treatment with each combination lasted 4 weeks. Office blood pressure (BP) was assessed at baseline and at the end of the treatment periods, possible side effects were registered.

Results. All patients completed the study. Both combination of S-amlodipine+atenolol and fixed combination of racemic amlodipine+atenolol reduced systolic (in average, -15.9 and -12.7 mm Hg, respectively) and diastolic (in average, -7.3 and -5.3 mmHg, respectively) BP significantly. Heart rate also decreased during therapy (in average, -3 and -4 bt/min, respectively). The differences between combinations BP and heart rate effects were not significant. 8 and 16 adverse events were registered during S-amlodipine+atenolol and racemic amlodipine+atenolol therapies, respectively

Conclusion. Combination of S-amlodipine+atenolol, as well as combination of racemic amlodipine+atenolol are effective in the treatment of patients with HT 1-2 degree, however combination with S-amlodipine has less number of adverse events.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, S-amlodipine, β -blocker, racemic amlodipine.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(3):236–240

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jlukina@gnicpm.ru

Амлодипин — антагонист кальция дигидропиридинового ряда второго поколения. Он блокирует медленные кальциевые каналы (каналы L-типа), препятствует внутриклеточной гиперкальциемии и сокращению гладкомышечной клетки, таким образом, оказывая сосудорасширяющее действие [1]. Крупномасштабные многоцентровые рандомизированные исследования 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 амлодипина существенно снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Известно, что некоторые вещества, имеющие в молекуле асимметричный (хиральный) атом углерода, т.е. атом, связанный с четырьмя различными заместителями, существуют в виде двух стереоизомеров — энантиомеров. Подавляющее большинство лекарственных препаратов производится в виде рацемата, т.е. смеси энантиомеров. Примерами такой смеси являются соталол и пропранолол. Амлодипин также является рацемическим соединением с равной пропорцией двух изомеров (S и R). При этом разные энантиомеры лекарственного средства могут иметь различную фармакологическую активность. Исследования рацемической смеси амлодипина in vitro показали, что S(-) изо-

Сведения об авторах:

Максимова Марина Александровна — м.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ГМ

Лукина Юлия Владимировна — к.м.н., с.н.с. того же отдела

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель того же отдела; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

мер обладает более выраженным эффектом, чем R(+) [5]. Также R(+) изомер гораздо быстрее удаляется из крови в сравнении с S(-) изомером [5]. Таким образом, возможно, что препараты, содержащие изолированные S(-) изомеры активного вещества, теоретически могли бы применяться в меньших дозировках, чем рацемические соединения, и это могло бы повысить безопасность таких лекарственных средств. С препаратом S-амлодипина проведён ряд исследований, доказавших его эффективность и безопасность [6, 7]. Одним из крупнейших исследований является многоцентровое исследование SESA (Safety and Efficacy of S-Amlodipine), целью которого являлась оценка эффективности и переносимости S-амлодипина при лечении эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) [8]. В исследование было включено 1859 пациентов с АГ, которые были разделены на две группы, получавшие S-амлодипин 2,5 и 5 мг/сут в течение 4-х нед. Отмечено, что S-амлодипин обладал выраженным гипотензивным эффектом, при этом у большинства пациентов исчезли отеки ног, имевшиеся ранее при приеме рацемического амлодипина [8]. Однако в исследовании, проведенном в России, препарат S-амлодипина оказался эффективным при лечении АГ 1–2 степени, но отеки ног на фоне его приёма возникали чаще [9].

При лечении АГ амлодипин достаточно часто используют в комбинации с бета-адреноблокатором (БАБ). Препараты обеих групп входят в состав основных классов антигипертензивных средств. Их совместное применение является рациональным и рекомендовано к использованию у больных АГ [10]. Комбинированная терапия S-амлодипином и БАБ в нашей стране не изучалась, в связи с чем интересно оценить, как проявит себя S-амлодипин в комбинации с БАБ, в частности, с атенололом.

Целью настоящего исследования являлось изучение роли S-амлодипина в комбинированной терапии антагонистами кальция и БАБ у больных АГ 1–2 степени в сравнении с терапией фиксированной комбинацией, содержащей рацемический амлодипин и атенолол.

Материал и методы

В исследование был включен 31 пациент: 7 мужчин (23%) и 24 женщины (77%) с АГ 1–2 степени в возрасте от 39 до 82 лет.

В исследование не включались пациенты с симптоматической АГ; с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (NYHA III–IV класс); с пороками сердца; острым инфарктом миокарда; нестабильной стенокардией; атриовентрикулярной блокадой II–III степени; синоаурикулярной блокадой; атеросклерозом периферических артерий, сопровождающимся синдромом перемежающейся хромоты и требующим активного медикаментозного лечения или оперативного вмеша-

тельства; заболеваниями легких с выраженным нарушением функции внешнего дыхания; тяжелым поражением печени, почек; с серьезными сопутствующими заболеваниями, требующими постоянного приема препаратов, оказывающих влияние на артериальное давление (АД); наличием в анамнезе перенесенного нарушения мозгового кровообращения в течение 6-ти месячного периода, предшествующего включению в исследование; с повышенной чувствительностью к любому из компонентов применяемых препаратов; при существующей вероятности несоблюдения расписания визитов по любой причине.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Исследование было рандомизированным, открытым, перекрестным. На визите Т-1 пациентам объяснялись цели исследования, подписывалось информированное согласие, проводилось измерение АД (трехкратное измерение с интервалом в 2 мин, в положении сидя после 5-мин отдыха), частоты сердечных сокращений (ЧСС), физикальный осмотр пациента, электрокардиография (ЭКГ). Если пациенты находились на антигипертензивной терапии, проводился «отмывочный период». Пациентов включали в две группы методом простой рандомизации для определения очередности лечения. Пациенты первой группы (n=15) начинали лечение с комбинации S-амлодипина 2,5 мг (Азолекс, Emcure, Индия) и атенолола 25 мг (Атенолол, Pliva, Хорватия), пациенты второй группы (n=16) — с фиксированной комбинации рацемического амлодипина и атенолола по 1/2 таб/сут (рацемический амлодипин 2,5 мг и атенолол 25 мг; Теночек, Irga, Индия). Визит Т-2 проводился через 2 нед от предыдущего, на нем измеряли «офисное» АД по описанной выше методике, оценивали возможные побочные эффекты, проводили ЭКГ. При недостаточной эффективности лечения дозировку препаратов увеличивали в два раза. Через 2 нед проводили визит Т-3, где также оценивали эффективность лечения, фиксировали возможные побочные эффекты препаратов. Далее постепенно по схеме проводили отмену БАБ, и после «отмывочного» периода первая группа пациентов переводилась на терапию фиксированной комбинацией, а вторая — обычной комбинацией S-амлодипина 2,5 мг и атенолола 25 мг. Визиты Т-4,5,6 проводились по аналогии с визитами Т-1,2,3. Схема исследования представлена на рис. 1.

При обработке результатов исследования использовался пакет статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Оценка результатов исследования проводилась с использованием параметрических и непараметрических статистических критериев. Проверку на нормальность распределения проводили с использованием критериев Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Применялись стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, средних квад-

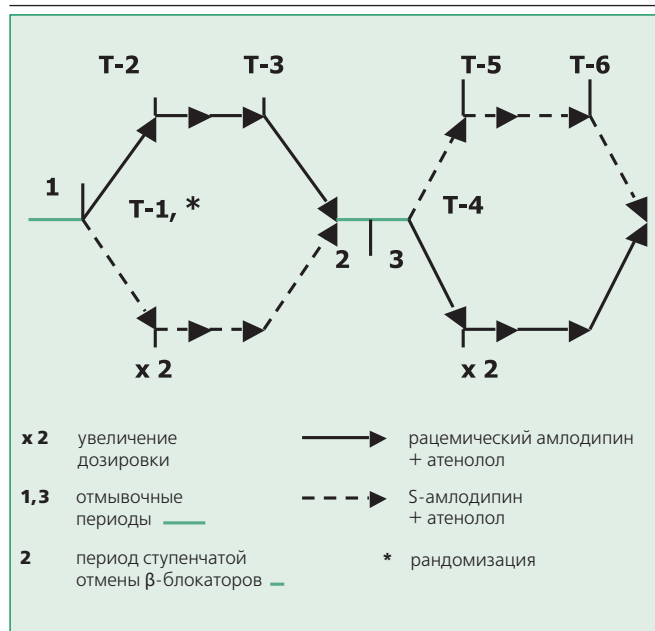


Рисунок 1. Схема исследования
(описание в тексте)

ратичных отклонений), также известные критерии значимости (парный t-критерий Стьюдента, критерий, χ^2 критерий и др.). Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$ (M — среднее, σ — среднее квадратичное отклонение). Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $63,4 \pm 8,9$ лет. Все включенные в исследование пациенты завершили исследование полностью. Статистически значимых отличий между группами рандомизации выявлено не было (табл. 1).

Обе комбинации препаратов имели выраженный гипотензивный эффект. Также на фоне лечения происходило статистически значимое урежение ЧСС. Статистически значимых различий между препаратами по влиянию на уровень АД и ЧСС выявлено не было. На рис. 2 показано, как в среднем изменились САД, ДАД и ЧСС на фоне лечения каждым из препаратов по сравнению с исходными данными.

Клиническая эффективность (индивидуальный анализ)

По данным индивидуального анализа первая доза фиксированной комбинации амлодипина и атенолола была эффективна у 16 пациентов, остальным 15 пациентам потребовалось увеличение дозы. При лечении комбинацией S-амлодипина и атенолола первая дозировка была эффективна у 13 пациентов, а 18 пациентам доза была удвоена (табл. 2).

Целевого уровня АД удалось достичь у 25 пациентов при лечении фиксированной комбинацией и у 26 пациентов в группе терапии обычной комбинацией S-амлодипин+атенолол. В табл. 3 представлены данные по эффективности различных доз препаратов.

Переносимость препаратов

За время исследования было зарегистрировано 16 случаев побочных эффектов на фоне терапии фиксированной комбинацией и 8 — на фоне терапии обычной комбинацией S-амлодипина и атенолола. Наблюдавшиеся побочные эффекты представлены в табл. 4.

У 4 пациентов побочные эффекты развивались на фоне приема обеих комбинаций, у 3 больных — только на фоне обычной комбинации, а у 7 пациентов — только на фоне фиксированной комбинации. У большей части больных ($n=17$) побочные эффекты не регистрировались при лечении обеими комбинациями, однако на фоне приема обычной комбинации побочные эффекты возникали реже ($p=0,009$). Сопряженность побочных эффектов представлена в табл. 5.

Все побочные эффекты не носили характера серьезных и не требовали коррекции основного лечения или назначения дополнительной терапии. Все пациенты завершили исследование.

Обсуждение

Данное исследование было посвящено изучению роли S-амлодипина в составе комбинированной терапии с БАБ у больных АГ 1–2 степени в сравнении с терапией фиксированной комбинацией, содержащей рацемический амлодипин и БАБ. По результатам нашего исследования выявлено, что обе комбинации препара-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов групп рандомизации

Параметр	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=16)	p
САД, мм рт.ст.	$141,5 \pm 9,9$	$138,4 \pm 10,4$	0,40
ДАД, мм рт.ст.	$83,9 \pm 6,8$	$84,3 \pm 5,1$	0,84
ЧСС, уд/мин.	$66,2 \pm 4,7$	$67,6 \pm 6,0$	0,47
ЧСС (ЭКГ), уд/мин.	$63,5 \pm 6,4$	$68,7 \pm 9,3$	0,09
Возраст, лет	$64,9 \pm 9,2$	$62,1 \pm 8,7$	0,39

Данные представлены в виде $M \pm \sigma$. САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений

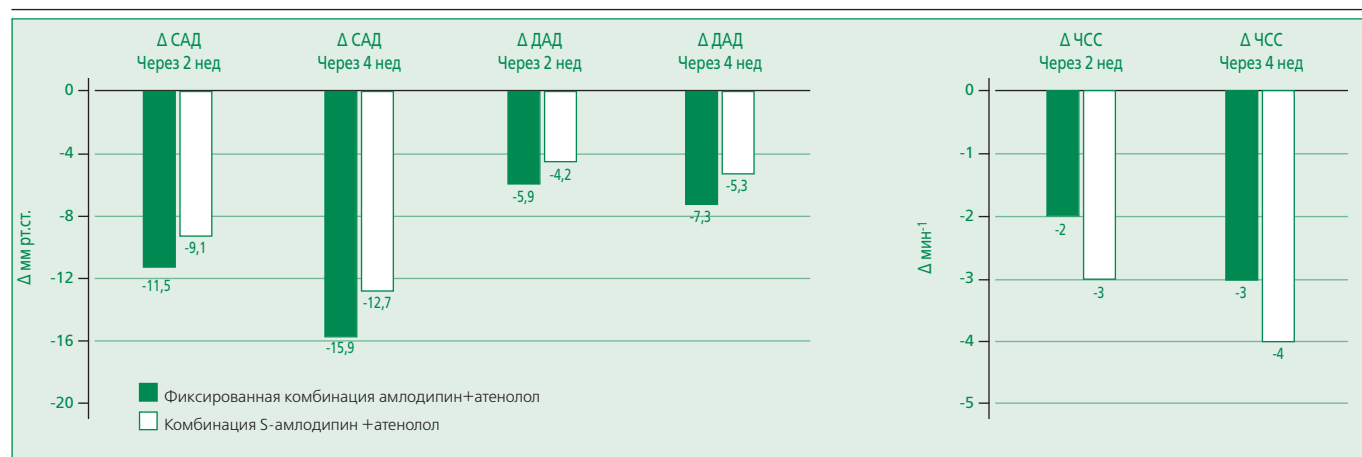


Рисунок 2. Изменение показателей САД, ДАД, ЧСС на фоне терапии

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от получаемой дозы

Суточная доза (амлодипин/атенолол)	Фиксированная комбинация амлодипин+атенолол; n=31	Комбинация S-амлодипин +атенолол; n=31
2,5 мг/25 мг, n	16	13
5 мг/50 мг, n	15	18

Таблица 3. Оценка эффективности препаратов по визитам

Группа терапии	Целевое АД достигнуто		Целевое АД не достигнуто
	Через 2 нед	Через 4 нед	
Фиксированная комбинация амлодипин+атенолол, n (%)	16 (52)	25 (81)	6 (19)
Комбинация S-амлодипин +атенолол, n (%)	13 (42)	26 (84)	5 (16)

Таблица 4. Побочные эффекты

Побочный эффект	Фиксированная комбинация амлодипин+атенолол	Комбинация S-амлодипин +атенолол
Общая слабость, n	3	2
Сонливость, n	2	0
Головная боль, n	2	1
Головокружение, n	0	2
Отеки ног, n	1	1
Перебои в работе сердца, сердцебиение, n	1	1
Аллергические реакции, n	1	1
Гиперемия и жар лица, n	1	0
Боли в области сердца, n	1	0
Боли в животе, n	2	0
Гипотония (симптоматическая), n	1	0
Боли в спине, n	1	0
Всего случаев, n	16	8

тов обладают выраженным гипотензивным эффектом у больных АГ 1–2 степени и статистически значимо не отличаются между собой по степени снижения АД. При этом комбинированная терапия начальными дозами обоих препаратов оказалась эффективна примерно у половины пациентов (52% — при лечении фиксированной комбинацией и у 42% — при лечении обычной комбинацией). Увеличение дозировки препаратов в два

раза позволило достичь целевого уровня АД у большинства пациентов (81% и 84%, соответственно).

Возможности комбинированной терапии S-амлодипином изучались в исследовании с использованием фиксированной комбинации, содержащей 2,5 мг S-амлодипина и 50 мг лозартана у пациентов с АГ 1–2 степени [11]. Согласно результатам исследования отмечалось статистически значимое снижение САД и

Таблица 5. Сопряженность побочных эффектов при приеме фиксированной и обычной комбинации ($\chi^2=6,9$; $p=0,009$)

Фиксированная комбинация амлодипин+атенолол, n	Комбинация S-амлодипин +атенолол, n		
	Побочные эффекты	Нет	Есть
	Нет	17	3
	Есть	7	4

ДАД и отсутствие побочных эффектов. Также в Индии проводилось мультицентровое исследование с участием 228 пациентов с АГ 1–2 степени с использованием фиксированной комбинации 2,5 мг S-амлодипина и 50 мг атенолола [11]. На фоне терапии отмечено выраженное снижение как САД, так и ДАД, а также урежение ЧСС, что согласуется с данными, полученными нами. Побочные эффекты в вышеуказанном исследовании не зарегистрированы.

Ранее с препаратом S-амлодипина уже проводились клинические рандомизированные исследования, в которых препарат изучался в монотерапии, с участием пациентов, страдающих АГ 1–2 степени. По их результатам при офисном измерении АД препарат S-амлодипина 2,5 мг не уступал по эффективности препарату рацемического амлодипина с содержанием активного вещества 5 мг [6, 7]. В нашем исследовании дозировки препаратов амлодипина были одинаковые, и превосходства S-амлодипина в снижении АД выявлено не было.

Необходимо отметить, что по данным ранее опубликованных работ отмечено отсутствие побочных эффектов при лечении S-амлодипином [6, 7, 11]. Наши работы, как настоящая, так и ранее выполненная [9], не подтверждают этого факта: побочные эффекты регистрировались в обеих группах (табл. 5). Сравнение ре-

зультатов данных исследований показало, что частота возникновения побочных эффектов при комбинированной терапии с БАБ была ниже, чем при монотерапии препаратами амлодипина [9].

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что комбинация как S-амлодипина, так и рацемического амлодипина с БАБ являются эффективными для лечения пациентов АГ 1–2 степени. В комбинации с БАБ амлодипин переносится лучше, чем в монотерапии, в частности, на комбинированной терапии реже регистрировались отеки ног. Отмечено, что на фоне комбинированной терапии (БАБ и амлодипин) происходит достоверное урежение ЧСС, т.е. БАБ нивелирует побочное действие блокаторов кальциевых каналов — тахикардию. В комбинации БАБ с левовращающим изомером амлодипина отмечено несколько меньшее количество побочных эффектов, чем с рацемическим амлодипином.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Feldsherova NA, Semernin EN. Amlodipine: a review of clinical studies. Good Clinical Practice 2002; (2): 27–33. Russian (Фельдшерова, Н.А., Семернин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований. Качественная Клиническая Практика 2002; (2): 27–33).
- 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.
- Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with 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.
- 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; 363:202–31.
- 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: 110–9.
- Lekha Pathak, Hiremath M.S., Manade V.G., Kerkar P.G. 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. JAPI 2004; 52: 197–202.
- Kerkar P.G. Clinical Trial of S-Amlodipine 2.5 mg versus Amlodipine 5 mg in the Treatment of Hypertension. Indian Journal of Clinical Practice 2003; 13(11):49–53.
- SESA study. Safety and efficacy of S(-)-Amlodipine. JAMA India 2003; 2(8):87–92.
- Maximova MA, Lukina YV, Tolpygina SN et al. A comparative study of the efficacy and safety of a new drug S-amlodipine in hypertensive patients with grade 1–2. Rational Pharmacother Card 2008, 2 (4): 34–7. Максимова М.А., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н. и др. Сравнительное изучение эффективности и безопасности нового препарата S-амлодипина у больных артериальной гипертензией 1–2 степени. РФК 2008; 2(4): 34–7.
- Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). Systemic Hypertension 2010; (3): 1–34. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные Гипертензии 2010; (3): 1–34).
- Thacker H.P. (2007) S-amlodipine – The 2007 Clinical Review. J Indian Med Assoc 1005:180–90.

Поступила: 20.05.2013
Принята в печать: 13.06.2013