

Современный взгляд на амлодипин и новые препараты S-амлодипина

М.В. Леонова

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Modern views on amlodipine and new S-amlodipine medications

M.V. Leonova

Russian State Medical University. Moscow, Russia

Представлены современные научные данные о механизме действия антагониста кальция амлодипина, его плеiotропном эффекте (влияние на функцию эндотелия) и антиатерогенном действии. Амлодипин уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и внеклеточного матрикса, а также улучшает вазодилатирующую функцию эндотелия, несмотря на отсутствие в них кальциевых каналов L-типа. Это происходит через стимуляцию секреции оксида азота (NO) в эндотелии. Приведены результаты экспериментальных исследований о роли S- и R-изомеров амлодипина в гемодинамическом и плеiotропном эффектах. S-изомер является фармакологически активным блокатором кальциевых каналов L-типа, R-изомер отвечает за высвобождение NO. Разработаны препараты на основе S-амлодипина. Показана биоэквивалентность S-амлодипина и амлодипина в дозах 5 и 10 мг/сут., соответственно. По результатам фармакодинамического исследования средние значения систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений достоверно не различались при использовании 5 мг/сут. S-амлодипина и 10 мг/сут. амлодипина. S-амлодипин показал лучшую переносимость и меньшую частоту развития отеков голеней. Вместе с тем, необходимы дальнейшие долгосрочные исследования по изучению влияния S-амлодипина на твердые конечные точки.

Ключевые слова: амлодипин, изомеры, дисфункция эндотелия, атеросклероз.

The review presents the latest evidence on the calcium antagonist amlodipine, summarizing its mechanisms of action, its pleiotropic, endothelial function-related effects, and its anti-atherogenic activity. Amlodipine suppresses the proliferation of vascular smooth myocytes and extracellular matrix and improves endothelial vasodilatation, despite the absence of L-type calcium channels in these cells. This mechanism is related to an increase in endothelial nitric oxide (NO) release. The results of experimental studies on the role of S and R amlodipine isomers in its hemodynamic and pleiotropic activity are presented. While S-amlodipine is a pharmacologically active blocker of L-type calcium channels, R-amlodipine increases endothelial NO release. New medications have been developed, based on S-amlodipine. It has been shown that S-amlodipine 5 mg/d is bioequivalent to amlodipine 10 mg/d. The pharmacodynamics analysis demonstrated that S-amlodipine 5 mg/d and amlodipine 10 mg/d did not differ significantly in terms of mean levels of systolic and diastolic blood pressure, or mean heart rate. S-amlodipine was better tolerated and characterised by a lower incidence of peripheral edema than amlodipine. However, the effects of S-amlodipine on hard end-points should be investigated in the long-term prospective studies.

Key words: Amlodipine, isomers, endothelial dysfunction, atherosclerosis.

Среди современных кардиоваскулярных средств значительное место для лечения артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) занимают препараты амлодипина. Основная заслуга в этом принадлежит бесилату амлодипина (Норваск®, Пфайзер Эйч. Си.Пи.Корпорейшн, США). По данным фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной

Гипертензии, Ограниченного Россией), доля амлодипина в структуре антигипертензивных препаратов (АГП), которые принимают пациенты с АГ, достигает 15 % [1].

Амлодипин остается одним из наиболее активно изучаемых кардиоваскулярных препаратов в клинических исследованиях (КИ), что отражено в таблице 1. В крупных КИ у больных АГ и ИБС амлодипин доказал благоприятное влияние на частоту исходов: снижение риска

©Леонова М.В., 2011
e-mail: anti23@mail.ru

[Леонова М.В. — профессор кафедры клинической фармакологии].

развития инфарктов миокарда (ИМ), инсультов (МИ), смертности, а также наличие антиатеросклеротического эффекта, подтвержденного у пациентов с коронарным и каротидным атеросклерозом.

Плейотропные эффекты амлодипина

Особое внимание в КИ уделено изучению плейотропных эффектов Норваска®, прежде всего антиатерогенного — влияния на воспаление, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (ГМК) и внеклеточного матрикса, апоптоз эндотелиальных клеток [10]. Антиатерогенное действие препарата связано с высокой липофильностью и положительным зарядом молекулы, что обеспечивает возможность вступать в прочное физико-химическое взаимодействие с фосфолипидами мембран клеток. В результате концентрация амлодипина в мембранах клеток в 10 тыс раз выше, чем во внеклеточном пространстве. Это позволяет обеспечивать длительное взаимодействие с кальциевыми каналами клеточных мембран, прежде всего ГМК [11]. Высокая концентрация амлодипина в мембранах уменьшает агрегацию липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с мембранными липидами клеток [12], что лежит в основе повреждения клеток, дисфункции эндотелия (ЭД) и деструктивного воспаления, ассоциируемые с атеросклерозом. В экспериментальных условиях высоколипофильный амлодипин ингибировал перекисидацию липидов, что было связано с донацией протонов к липидным молекулам и не зависело от влияния на кальциевые каналы [13]. В этом проявляется атеропротективное и антиокислительное действие амлодипина, которое нашло подтверждение в исследованиях *in vivo*, а в последующем в крупных КИ.

Амлодипин улучшает вазодилатирующую функцию клеток эндотелия, несмотря на отсутствие в них кальциевых каналов L-типа. Это происходит через стимуляцию секреции NO и восстановление баланса между ангиотензином II (АТII) и NO, который нарушается при включении холестерина (ХС) в эндотелий. У амлодипина такой эффект реализуется через локальную кининовую систему сосудов и активацию V_2 -кининовых рецепторов [14,15].

Изомеры амлодипина

Известно, что амлодипин представляет собой рацемическую смесь S- и R-изомеров, при этом S-изомер является фармакологически активным блокатором L-типа кальциевых каналов [16]. Долгое время считали, что R-изомер амлодипина не взаимодействует с кальциевыми каналами и поэтому не обладает биологической активностью. Однако было установлено, что именно R-изомер отвечает за высвобождение NO, тогда как S-изомер такой активностью не обладает [17]. Причем исследования по изучению возможных рецепторных механизмов действия R-изомера амлодипина показали, что они реализуются через ангиотензиновые рецепторы AT_2 и AT_4 [18]. Именно восстановление продукции NO в эндотелии сосудов лежит в основе увеличения доставки кислорода миокарду.

Уточнение механизмов влияния амлодипина на высвобождение NO имеет большое значение для обоснования возможной комбинации его с другими препаратами, модулирующими продукцию NO: статинами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Статины способствуют активации эндотелиальной NO-синтазы, и амлодипин действует синергично, стимулируя продукцию NO. Амлодипин и ИАПФ приводят к наибольшему NO-зависимому снижению недостат-

ка в кислороде в миокарде у экспериментальных животных, леченных статинами [19]. Синергизм NO-зависимых механизмов действия амлодипина и ИАПФ объясняется эффектом блокирования деградации кининов ИАПФ и стимуляцией амлодипином образования кининов через калликреиновый путь [14].

В условиях атерогенеза ГМК могут быть вовлечены в пролиферацию, секрецию матриксного компонента и формирование неоинтимы. ГМК содержат большое число кальциевых каналов, что определяет их высокую чувствительность к антагонистам кальция (АК). АК благодаря поддержанию гомеостаза внутриклеточного кальция способны влиять на пролиферацию и миграцию ГМК, что также служит частью антиатерогенного эффекта [20]. Амлодипин — мощный ингибитор пролиферации и миграции ГМК сосудов *in vitro*; данный механизм может быть связан с влиянием на экспрессию генов роста, поддерживающих баланс факторов пролиферации [21], а также с модулированием активности металлопротеиназ [22].

Многие лекарственные препараты имеют изомеры. Изомеры, различаясь в пространственной конфигурации, могут по-разному вступать во взаимодействие с рецепторами, тем самым отличаться аффинностью и проявлять разные фармакологические свойства и активность. Выделение отдельных изомеров для создания ЛС в отдельных случаях способствует улучшению эффективности и переносимости.

Как упоминалось выше, амлодипин состоит из S- и R-изомеров; основное фармакологическое и антигипертензивное действие осуществляет S-изомер, связывающийся с кальциевыми каналами. Это послужило основанием к разработке лекарственной формы S-изомера — S-амлодипин гентизат (в Индии она представлена торговой формой Azomex, в Корее — Nixad).

К настоящему времени проведен ряд КИ, посвященных изучению фармакодинамики и фармакокинетики препарата S-амлодипина, а также биоэквивалентности с амлодипином.

В двух исследованиях изучалась биоэквивалентность S-амлодипина и амлодипина в дозах 5 и 10 мг/сут., соответственно [23,24]. Основные фармакокинетические параметры оказались сопоставимыми между исследуемыми препаратами: C_{max} (максимальная концентрация) 3,0 и 3,1 нг/мл, AUC (площадь под фармакокинетической кривой) 151,4 и 139,7 нгЧч/мл, TS (время полувыведения) 55 и 53,3 ч, соответственно [24].

В небольшом Корейском исследовании сравнивали фармакокинетику и фармакодинамику S-амлодипин гентизата и амлодипина бесилата после однократного приема в дозах 5 и 10 мг/сут. у здоровых добровольцев ($n=24$ и 24 , соответственно) [25]. Фармакокинетические параметры оказались сопоставимыми: C_{max} 2,6 и 2,74 нг/мл, T_{max} (время достижения максимальной концентрации) 10 и 8 ч, TS 62,8 и 77,6 ч, AUC 129,7 и 129,0 нгЧч/мл, соответственно. Таким образом, была показана биоэквивалентность двух препаратов амлодипина. По результатам фармакодинамического исследования, средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и ЧСС достоверно не различались, показатели сердечного выброса и периферического сопротивления сосудов также не различались в группах (гр.), получавших 5 мг/сут S-амлодипина и 10 мг/сут амлодипина. Различия в переносимости препаратов

Таблица 1

Результаты крупных КИ, в которых изучался амлодипин

Название КИ	Цель и конечные точки	Характеристика исследования	Основные результаты
TOMHS [2]	Сравнение 5 классов АГП; антигипертензивный эффект, влияние на ГЛЖ при АГ	n=902; 4,4 года; сравнение с ИАПФ, β-АБ, Д, α-АБ	ΔДАД=-12,2 мм рт.ст., Δ массы миокарда= -11,5 %; приверженность 83 %
ALLHAT [3]	Сравнение 4 классов АГП; частота нефатального ОИМ и смерти от ИБС	n=33357; 5 лет; сравнение с ИАПФ, Д, АБ	Амлодипин не повышает риск ОИМ, смертности и других СС исходов
VALUE [4]	Сравнение СС заболеваемости и смертности при АГ	n=15245 валсартана и амлодипина; 6 лет; сравнение	Амлодипин снижал риск ОИМ на 19 %, не повышал риск смертности и других исходов
ASCOT [5]	Сравнение частоты нефатального ОИМ и смерти от ИБС	n=19342; 5 лет; амлодипин+периндоприл в сравнении с ателололом+тиазидом	Амлодипин+периндоприл снижали риск ОИМ и смерти от ИБС на 10 %, а в комбинации с аторвастатином на 48 %
ACCOMPLISH [6]	Снижение СС заболеваемости и смертности на фоне комбинированной терапии при ИСАГ	n=11508; 3 года; амлодипин+беназеприл в сравнении с беназеприл + ГХТ	Амлодипин+беназеприл снижали риск СС исходов на 20 %
PREVENT [7]	Влияние амлодипина на ТИМ каротидных артерий при ИБС	n=825; 3 года; плацебо-контроль	Снижение риска смерти и СС осложнений (на 18 %), регресс ТИМ каротидных сосудов
CAPARES [8]	Влияние амлодипина на частоту рестенозов после коронарной ангиопластики при ИБС	n=635; 4 мес.; плацебо-контроль	Снижение риска СС осложнений и реваскуляризации на 49 %, не влиял на частоту рестенозов
CAMELOT-NORMALISE [9]	Влияние ГП на СС исходы у больных ИБС	n=1991; 2 года; сравнение амлодипина с эналаприлом	Амлодипин снижал риск СС осложнений на 31 %, риск реваскуляризации на 27 %; достоверно уменьшал размер объема атеромы в коронарных сосудах

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, β-АБ — β-адреноблокатор, α-АБ — α-адреноблокатор, Д — тиазидный диуретик, СС — сердечно-сосудистый, ОИМ — инфаркт миокарда, ИСАГ — изолированная систолическая АГ, ТИМ — толщина интима-медиа, TOMHS — Treatment Of Mild Hypertension Study, ALLHAT — Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, VALUE — Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation, ASCOT — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, ACCOMPLISH — Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, PREVENT — Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial, CAPARES — Coronary Angioplasty Amlodipine in Restenosis Study, CAMELOT — NORMALISE — Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis — Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation.

после однократного приема отсутствовали: побочные эффекты (ПЭ) отмечались в 45,8 % и 37,5 % в гр. добровольцев в исследовании биоэквивалентности, 12,5 % и 20,8 % — в фармакодинамическом исследовании для S-амлодипина и амлодипина, соответственно.

В нескольких сравнительных КИ у пациентов с АГ (n=24–200) применение 2,5 мг/сут S-амлодипина и 5 мг/сут амлодипина сопровождалось значительным снижением АД после 6 нед. лечения, но различия по выраженности антигипертензивного эффекта между препаратами отсутствовали [26].

Наиболее крупные постмаркетинговые КИ по оценке эффективности и безопасности S-амлодипина были выполнены в Индии — исследование SESA I (Safety and Efficacy of S-Amlodipine) (n=1859) и SESA II (n=2230). Их результаты упоминаются в публикациях [26]. В публикации детально приводятся результаты оценки антигипертензивного эффекта S-амлодипина лишь в небольших гр. больных. В гр. больных АГ исследования SESA I (n=90) снижение САД через 4 нед. лечения составило 21,5 мм рт.ст., в т.ч. у больных с 1 и 2 степенями (ст.) АГ — 15,2 и 30,9 мм рт.ст., соответственно; число респондеров — 73 %. В гр. больных АГ исследования SESA II (n=339) снижение САД через 4 нед. лечения S-амлодипином в дозе 2,5-5 мг составило 37,7 мм рт.ст., снижение ДАД — 17,8 мм рт.ст.; число респондеров — 94 %.

Результаты по переносимости S-амлодипина представлены по суммарному числу пациентов, участвовавших в разных КИ (n=4089): общая частота ПЭ составила < 2 %. Отдельно анализировалась частота развития отеков голеней на фоне приема S-амлодипина, она составила 1,39 % [18] vs известных данных для амлодипина — 1,7-3,2 %.

Заключение

Опубликованные данные по изучению эффективности и переносимости препарата S-амлодипина могут представлять серьезную основу для дискуссии. Во-первых, сравнение эффективности S-амлодипина и амлодипина проводилось, в основном, по оценке антигипертензивного эффекта в краткосрочных КИ (≤ 6 нед.); КИ более долгосрочных, позволяющих оценивать органопротективные эффекты и отдаленные конечные точки, не было. Вместе с тем, для Норваска® уже существуют доказательства благоприятного влияния на исходы у больных АГ и ИБС, достижение которых не может быть объяснено только антигипертензивным действием препарата. Показано, что амлодипин производства фирмы Pfizer имеет ряд плейотропных эффектов, которые не связаны с антигипертензивным эффектом и опосредуются не только через кальциевые каналы. Особенно это относится к влиянию на ЭД и антиатерогенному действию препарата. Наиболее важные

эндотелиальные плейотропные эффекты (продукция NO) реализуются через R-изомер амлодипина. Во-вторых, значительное уменьшение частоты развития отеков голени у пациентов, принимающих S-амлодипин, дополнительно свидетельствует в пользу роли R-изомера амлодипина в вазодилатирующих эффектах. Таким образом, устранение

R-изомера из лекарственной формы амлодипина, вероятно, будет приводить к утрате способности амлодипина замедлять прогрессирование атеросклероза. Установить клиническую ценность S-амлодипина в эпоху “доказательной медицины” могут только долгосрочные КИ по изучению твердых конечных точек.

Литература

1. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии по результатам исследования ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). Фарматека 2010; 13: 87-95.
2. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Circulation 1995; 91(3): 698-706.
3. Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2008; 168(2): 207-17.
4. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. J Hypertens 2006; 24(11): 2163-8.
5. Collier DJ, Poulter NR, Dahluf B, et al. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). J Hypertens 2011; 29(3): 583-91.
6. Weder AB. ACCOMPLISH trial findings: combination benazepril-amlodipine or hydrochlorothiazide is effective for treating hypertension. Commentary. Postgrad Med 2009; 121(2): 199-201.
7. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000; 102(13): 1503-10.
8. Juergensen B, Simonsen S, Endresen K, et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). JACC 200; 35(3): 592-9.
9. Brener SJ, Ivanc TB, Poliszczuk R, et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. Am Heart J 2006; 152(6): 1059-63.
10. Hernandez RH, Armas-Hernandez MJ, Zafar HI, Armas-Padilla MC. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. Am J Ther 2003; 10(6): 409-14.
11. Mason RP, Rhodes DG, Herbert LG. Reevaluating equilibrium and kinetic binding parameters for lipophilic drugs based on a structural model for drug interaction with biological membranes. J Med Chem 1991; 34(3): 869-77.
12. Phillips JE, Mason RP. Inhibition of oxidized LDL aggregation with a charged calcium antagonist amlodipine: role of electrostatic interactions. Atherosclerosis 2003; 168(2): 239-44.
13. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. J Mol Cell Cardiol 1999; 31(1): 275-81.
14. Zhang X-P, Xu X, Nasjletti A, Hintze TH. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 195-202.
15. Xu B, X-h L, Lin G, et al. Amlodipine, but not verapamil or nifedipine, dilates rabbit femoral artery largely through a nitric oxide and kinin-dependent mechanism. Br J Pharmacol 2002; 36: 375-82.
16. Goldmann S, Stoltefuss J, Born L. Determination of the absolute configuration of the active amlodipine enantiomer as (-)-S: a correction. J Med Chem 1992; 35: 3341-4.
17. Zhang X-P, Loke KE, Mital S, et al. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R-enantiomer of amlodipine. J Cardiovasc Pharmacol 2002; 39: 208-14.
18. Zhang X-P, Mital S, Hintze TH. Angiotensin AT2 and AT4 receptor blockade prevents amlodipine and its R-enantiomer stimulated endothelial nitric oxide production (Abstract). Circulation 2001; 104(suppl II): II-33.
19. Mital S, Magnuson A, Loke KE, et al. Simvastatin acts synergistically with ACE inhibitors or amlodipine to decrease oxygen consumption in rat hearts. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36: 248-54.
20. Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 2155-63.
21. Stepien O, Gogusev J, Zhu D-L, et al. Amlodipine inhibition of serum-, thrombin-, or fibroblast growth factor-induced vascular smooth-muscle cell proliferation. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31: 786-93.
22. Roth M, Eickelberg O, Kuhler E, et al. Ca2+ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. Proc Natl Acad Sci 1996; 93: 5478-82.
23. Luksa J, Josic D, Kremser M, et al. Pharmacokinetic behaviour of R-(+)- and S-(-)-amlodipine after single enantiomer administration. J Chromatogr B Biomed Appl 1997; 703: 185-93.
24. Park JY, Kim KA, Park PW, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a new S-amlodipine formulation in healthy Korean male subjects: a randomized, open-label, two-period, comparative, crossover study. Clin Ther 2006; 28: 1837-47.
25. Kim B-H, Kim J-R, Kim M-G, et al. Pharmacodynamic (hemodynamic) and pharmacokinetic comparisons of S-amlodipine gentisate and racemate amlodipine besylate in healthy Korean male volunteers: two double-blind, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, double-dummy, singledose crossover studies. Clin Ther 2010; 32 (1): 193-205.
26. Thacker HP. S-amlodipine — the 2007 clinical review. J Indian Med Assoc 2007; 105(4): 180-2, 184, 186 passim.

Поступила 14/04-2011