

## АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ ИЗ ГРУППЫ ДИГИДРОПИРИДИНОВ: ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

**Антагонисты кальция из группы дигидропиридинов: данные доказательной медицины и практические рекомендации по использованию**

С. Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Приводится классификация антагонистов кальция. Рассматриваются результаты крупных рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние дигидропиридиновых антагонистов кальция на риск сердечно-сосудистых осложнений. Отмечается место дигидропиридиновых антагонистов кальция в современных рекомендациях по лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Подчеркивается клиническая значимость различий между разными лекарственными формами дигидропиридиновых антагонистов кальция.

**Ключевые слова:** антагонисты кальция, дигидропиридины, сердечно-сосудистые осложнения, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца

**РФК 2007; 1: 55–59**

**Dihydropyridine calcium antagonists: data of evidence based medicine and recommendations on practical use**

S. Y. Martsevich

State research center of preventative medicine, Roszdrav, Moscow

The classification of calcium antagonists is presented. There were considered the results of large randomized trials, which were devoted to study of influence of dihydropyridine calcium antagonists on the risk of cardiovascular complications. The place of dihydropyridine calcium antagonists in modern recommendations on treatment of arterial hypertension and ischemic heart disease is defined. The clinical importance of differences between various presentations of dihydropyridine calcium antagonists is stressed.

**Key words:** calcium antagonists, dihydropyridines, cardiovascular complications, arterial hypertension, ischemic heart disease.

**Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 55–59**

Антагонисты кальция – группа препаратов, которые объединяет способность обратимо блокировать ток кальция через так называемые медленные кальциевые каналы [1]. Эти препараты стали использоваться в кардиологии с середины 70-х годов, они быстро приобрели столь большую популярность, что в большинстве развитых стран стали занимать одно из первых мест по частоте назначения среди препаратов, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Это обусловлено, с одной стороны, высокой клинической эффективностью антагонистов кальция, с другой стороны, относительно небольшим количеством противопоказаний к их назначению и относительно небольшим количеством вызываемых ими побочных эффектов.

### Классификация антагонистов кальция

По химической структуре эти препараты делятся на две большие подгруппы – дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и пр.), в свойствах которых преобладает эффект периферической вазодилатации, и недигидропиридины (верапамил и дилтиазем), в свойствах которых преобладает отрицательное хронотропное и инотропное действие, а также способность уменьшать атриовентрикулярную проводимость. В настоящей статье рассматриваются только свойства дигидропиридиновых антагонистов кальция.

Антагонисты кальция подразделяют также на препараты первого и второго поколения. К первому поколению относят таблетки обычной продолжительности действия, которые для поддержания постоянного эф-

фекта необходимо назначать 3 или даже 4 раза в день. К препаратам второго поколения относят как препараты иной химической структуры, обладающие более длительным эффектом (например, амлодипин, лацидипин), так и специальные лекарственные формы тех же самых препаратов, обладающие способностью постепенно поступать в организм (лекарственные формы замедленного высвобождения). Примером последних служат многочисленные лекарственные формы нифедипина пролонгированного действия.

Весьма существенным преимуществом антагонистов кальция второго поколения является не только возможность назначать их 1 раз в день, но и значительно большая безопасность. Последнее обстоятельство объясняется тем, что препараты второго поколения создают более равномерную концентрацию в крови и поэтому реже дают побочные действия. Известно, что возникновение побочных эффектов антагонистов кальция зависит не столько от концентрации препарата в крови, сколько от быстроты ее нарастания.

### Влияние антагонистов кальция на прогноз болезни

Длительное время обсуждался вопрос, безопасны ли антагонисты кальция при длительном применении и как они влияют на так называемые «конечные» точки – вероятность смерти, инфаркта миокарда, инсульта и пр. Первые исследования, изучавшие влияние дигидропиридинов на прогноз заболевания, были проведены при ишемической болезни сердца (ИБС): нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда, однако они не дали желаемого результата, поскольку в них не удалось доказать положительного влияния нифедипина на «конечные» точки, в первую очередь развитие острого инфаркта миокарда и общую смертность. Необходимо отметить, что в этих исследованиях использовались лекарственные формы нифедипина короткого действия. Так, в исследовании HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial) было показано, что назначение нифедипина в лекарственной форме короткого действия в виде монотерапии по 10 мг 6 раз в день больным нестабильной стенокардией приводило к увеличению риска развития инфаркта миокарда (в связи с этим исследование было прервано досрочно) [2].

В исследованиях SPRINT (Secondary Prevention Rein-farction Israeli Nifedipine Trial) и SPRINT-2 также было показано, что назначение нифедипина в остром периоде инфаркта миокарда или в ранние сроки после перенесенного инфаркта миокарда не влияло на прогноз заболевания или даже ухудшало его [3], такой результат, правда, наблюдался лишь тогда, когда нифедипин назначался без бета-адреноблокаторов. После окончания этих исследований стало очевидным, что дигидропи-

ридины не следует назначать при нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда (во всяком случае в виде коротко действующих лекарственных форм и без комбинации их с бета-адреноблокаторами).

Дальнейшие исследования были направлены на изучение влияния дигидропиридинов при хронически протекающих заболеваниях: артериальной гипертензии (АГ) и ИБС. В этих исследованиях использовались только препараты второго поколения. Следует отметить, что ни в одном из этих исследований не было выявлено отрицательного влияния дигидропиридинов на так называемые «первичные конечные точки», т.е. исходы заболевания, принятые как основные в конкретных исследованиях. Нифедипин в качестве базового препарата использовался в двух крупнейших исследованиях, в обоих этих исследованиях он назначался в форме ГИТС.

В многоцентровом исследовании INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) изучалась эффективность длительного лечения нифедипином-ГИТС у более чем 6000 больных АГ. Было показано, что более чем трехлетний прием этого препарата (у значительной части больных в виде монотерапии) приводит к стойкому снижению АД, выраженность гипотензивного эффекта в группе нифедипина-ГИТС не отличалась от таковой в группе сравнения (в ней базовым препаратом был комбинированный диуретик ко-амилозид) [4]. В исследовании INSIGHT не было выявлено никаких различий и во влиянии на первичные конечные точки между группой, получавшей нифедипин-ГИТС, и группой, получавшей диуретики. Поскольку из ранее проведенных исследований известно, что диуретики существенно улучшают прогноз больных АГ, можно косвенно заключить, что нифедипин-ГИТС обладает таким же действием.

В крупнейшем исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm), которое проводилось у более чем 19 000 больных артериальной гипертензией, было показано, что длительное лечение дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином (в виде монотерапии или в комбинации с ингибитором АПФ периндоприлом) достоверно больше предотвращало возникновение основных сердечно-сосудистых событий и сахарного диабета, чем длительное лечение ателололом (в виде монотерапии или в комбинации с диуретиком) [5].

В последнее время было показано, что дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин) способны улучшать прогноз жизни больных, страдающих хронической ишемической болезнью сердца, причем это их действие было более выражено, чем действие ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла – это было показано в исследовании CAMLOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Li-

mit Occurrences of Trombosis) [6]. По данным исследования ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system), добавление к терапии больных ишемической болезнью сердца нифедипина-ГИТС было безопасным и в целом хорошо переносилось больными. Не было выявлено влияния нифедипина на вероятность развития первичной конечной точки, однако при этом существенно снижалась потребность в проведении коронароангиографии и операции аорто-коронарного шунтирования, а также развития сердечной недостаточности (вторичные конечные точки) [7].

В ряде исследований (в том числе и в исследовании INSIGHT) было показано, что длительный регулярный прием дигидропиридиновых антагонистов кальция способен тормозить рост атеросклеротических бляшек.

### Место антагонистов кальция в международных рекомендациях

Данные названных выше и ряда других крупных рандомизированных исследований, доказавших эффективность и безопасность дигидропиридиновых антагонистов кальция, нашли отражение в современных международных рекомендациях, являющихся по сути дела стандартами лечения больных. Последние рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов четко определяют, когда именно антагонисты кальция должны служить для врача «препаратами выбора», т.е. когда врач должен отдавать предпочтение именно антагонистам кальция перед другими группами антигипертензивных препаратов [8]. Такими дополнительными показаниями к назначению дигидропиридиновых антагонистов кальция являются пожилой возраст, изолированная систолическая АГ, наличие стенокардии, атеросклероз периферических артерий, в частности, атеросклероз сонных артерий. Все эти дополнительные показания вытекают из результатов конкретных контролируемых исследований, продемонстрировавших преимущества именно дигидропиридиновых антагонистов кальция у данных категорий больных. Следует помнить, что дигидропиридиновые антагонисты кальция – одна из немногих групп препаратов, которые врач может назначать беременным с АГ.

Результаты ряда недавних исследований, в частности исследования ASCOT-BPLA, дали основания некоторым национальным обществам кардиологов рассматривать антагонисты кальция как препараты первого выбора у значительно более широкого круга больных. Так, общество кардиологов Великобритании в 2006 г. приняло рекомендации, согласно которым антагонистам кальция следует отдавать предпочтение (наряду

с диуретиками) у всех больных с АГ старше 55 лет [9].

Антагонистам кальция уделяется место и в лечении ишемической болезни сердца. Их в первую очередь используют как антиангинальные препараты. В Рекомендациях Американской ассоциации кардиологов при обсуждении вопроса о том, какие именно антиангинальные препараты добавлять к стандартной терапии бета-адреноблокаторами – нитраты или дигидропиридиновые антагонисты кальция – рекомендуется отдавать предпочтение последним, так как они, в отличие от нитратов, способны обеспечить профилактику приступов стенокардии в течение 24 ч [10].

### Реальная клиническая практика

Как отмечалось выше, дигидропиридиновые антагонисты кальция входят в состав основных групп антигипертензивных препаратов и имеют четко очерченный спектр показаний. В большинстве стран мира дигидропиридиновые антагонисты кальция являются одной из наиболее часто назначаемых групп антигипертензивных препаратов. Однако в нашей стране эта группа препаратов по ряду причин не пользуется большой популярностью среди врачей. По данным специального опроса, проводившегося нами в 2005 г. в городах Москве и Ярославле (в нем участвовали более 200 врачей – кардиологов и терапевтов), антагонисты кальция как основные препараты для лечения АГ рассматривали всего 21% врачей в Москве и всего 9% врачей в Ярославле. Для сравнения: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента основными препаратами считали 87% опрошенных врачей в Москве и 74% опрошенных врачей в Ярославле.

Еще более печальной представляется ситуация с тем, какими антагонистами предпочитают лечить АГ врачи. Как известно, еще с начала 90-х годов стало совершенно очевидным, что всегда, когда это возможно, надо отдавать предпочтение антагонистам кальция второго поколения – препаратам, значительно более удобным в применении и значительно более безопасным. Несмотря на это и по сей день антагонисты кальция короткого действия продолжают широко назначаться в клинической практике. Тот же опрос показал, что 26% врачей до сих пор считают возможным использовать для регулярного лечения АГ препараты нифедипина короткого действия, что ни в коем случае нельзя назвать безопасным [11].

### Какие дигидропиридиновые антагонисты кальция назначать?

Даже среди антагонистов кальция второго поколения существует огромное количество лекарств с разными коммерческими названиями, разобраться в которых практическому врачу достаточно сложно. Так, напри-

Таблица 1. Показатели артериального давления (АД, мм рт.ст.) и частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) до лечения и на фоне лечения нифедипином короткого действия и нифекардом-XL у 147 больных АГ ( $M \pm m$ )

|                              | Систолическое АД | Диастолическое АД | ЧСС             |
|------------------------------|------------------|-------------------|-----------------|
| До лечения                   | 153,5 $\pm$ 0,6  | 94,1 $\pm$ 0,4    | 73,5 $\pm$ 0,4  |
| Нифедипин короткого действия | 136 $\pm$ 0,7*   | 83,8 $\pm$ 0,5*   | 78,2 $\pm$ 0,5* |
| Нифекард-XL                  | 133,9 $\pm$ 0,8* | 82,3 $\pm$ 0,6*   | 76,6 $\pm$ 0,5* |

\*  $p < 0.001$  по сравнению с исходными данными.

мер, препараты нифедипина пролонгированного действия представлены несколькими лекарственными формами, оценить различия между которыми практически врачу чрезвычайно трудно, тем более что существующие руководства и справочники не сообщают об особенностях клинического действия каждой из этих лекарственных форм. Существенным подспорьем могут служить данные фармакокинетики, свидетельствующие о том, что между разными лекарственными формами этого препарата имеются весьма существенные различия [12]. Далеко не все лекарственные формы нифедипина пролонгированного действия способны поддерживать равномерную концентрацию препарата в течение 24 ч (а именно это является необходимым условием высокой эффективности и безопасности препарата).

Как известно, наиболее совершенной формой нифедипина является так называемая гастроинтестинальная терапевтическая система (ГИТС), обеспечивающая равномерное высвобождение препарата по крайней мере в течение 24 ч. Эта лекарственная форма препарата была создана в конце 80-х гг. специалистами компании Pfizer. В специальных исследованиях было показано, что при применении такой лекарственной формы нифедипина создается так называемая кинетика нулевого порядка (zero-order kinetics), что свидетельствует об отсутствии существенных колебаний концентрации нифедипина в крови в течение по крайней мере 24 ч [13]. Как известно, именно резкие колебания концентрации нифедипина в крови ответственны за большинство его побочных эффектов, если концентрация нифедипина поддерживается на постоянном уровне, то побочные действия возникают значительно реже [14].

Оригинальным препаратом нифедипина-ГИТС является прокардия-XL, в РФ не зарегистрированный. Другим оригинальным препаратом нифедипина-ГИТС является осмо-адалат, именно этот препарат (правда, под другим названием) использовался в исследованиях INSIGHT и ACTION. Еще одна лекарственная форма нифедипина пролонгированного действия, созданная по принципу ГИТС, - Нифекард-XL - относится к так называемым брендовым дженерикам. Трехфазная

ГИТС этого препарата обеспечивает равномерное высвобождение нифедипина в течение суток. Все компоненты ГИТС Нифекарда-XL защищены патентом. Другие препараты нифедипина пролонгированного действия, зарегистрированные в РФ, предназначенные для приема 1 раз в день, не являются препаратами ГИТС, а значит, не обеспечивают равномерный эффект в течение 24 ч.

Важно, что для нифекарда-XL доказана биоэквивалентность с оригинальным препаратом - прокардия-XL. Кроме того, с этим препаратом проведено многоцентровое рандомизированное клиническое исследование у больных мягкой и умеренной АГ. В этом исследовании сравнивали эффективность и безопасность нифекарда-XL, назначаемого в различных дозах 1 раз в день, с эффективностью и безопасностью обычных таблеток нифедипина короткого действия, назначаемых 3 раза в день. Исследование показало, что при примерно одинаковом антигипертензивном эффекте (табл. 1) препарат нифекард-XL был более чем в 2 раза безопаснее (по количеству побочных действий), чем короткодействующий нифедипин (табл. 2) [15].

Таблица 2. Частота побочных эффектов нифедипина короткого действия и нифекарда-XL у 147 больных АГ

| Побочный эффект  | Нифедипин короткого действия | НИФЕКАРД-XL |
|------------------|------------------------------|-------------|
| Покраснение лица | 5                            | 2           |
| Чувство жара     | 5                            | 2           |
| Головная боль    | 9                            | 4           |
| Головокружение   | 4                            | 2           |
| Сердцебиение     | 5                            | 2           |
| Тахикардия       | 1                            | 1           |
| Слабость         | -                            | 1           |
| Боль за грудиной | 1                            | -           |
| Тошнота          | -                            | 1           |
| Изжога           | -                            | 1           |
| Отеки            | 3                            | 1           |
| Всего случаев    | 33                           | 16          |

## Заключение

Таким образом, данные крупных рандомизированных исследований однозначно свидетельствуют, что современные дигидропиридиновые антагонисты кальция способны существенно улучшить прогноз заболевания, в первую очередь при лечении больных с АГ. Удобство применения (1 раз в день), хорошая переносимость и небольшое число противопоказаний делают эти препараты незаменимыми в самых различных ситуациях при назначении длительной терапии. Безусловно, все сказанное относится исключительно к антагонистам кальция второго поколения, а среди них – препаратам с доказанным действием.

## Литература

1. Fleckenstein A., Tritthart H., Fleckenstein B., Herbst A., Grun G. Eine neue Gruppe kom-petitiver  $Ca^{++}$  -Antagonisten (Iproveratril, D6000, Prenylamin) mit starken Hemeffekten auf die elektromekanische Kopplung im Warmbluter-myocard. Pflugers Arch 1969; 307: R25.
2. Report of the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised double-blind placebo-controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. Br. Heart J. 1986; 56: 400 – 413.
3. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT). A randomized in-tervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. Eur. Heart J. 1988; 9: 354-364.
4. Brown M. J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients random-ized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366-372.
5. Dahlöf B., Sever P., Poulter N. et al. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive regimen of amlodipin 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 randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.
6. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217-2226.
7. Poole-Wilson P., Lubsen J., Kirwan B. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): a randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 849-857.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens 2003; 21: 1011-1053.
9. Management of hypertension in adults in primary care. NICE clinical guideline 34. London 2006.
10. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41: 159-168.
11. Органисян Н.С., Дмитриева Н.А., Кочетков А.М., Марцевич С.Ю. Особенности диагностики и вторичной профилактики артериальной гипертензии по результатам опроса врачей. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2006; 2: 37-42.
12. Кулес В.Г., Сычев Д.А. Все ли пролонгированные лекарственные формы нифедипина одинаковы? Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2006; 1: 49-54.
13. Chung M., Reitberg D., Gaffney M., Singleton W. Clinical pharmacokinetics of nifedipine gastrointestinal therapeutic system. Am.J.Med 1987; 83 (suppl.6B): 10-14.
14. Kleinbloesem C.H., van Brummelen P., Faber H., Breimer D.D. Pharmacokinetics and hemodynamic effects, of long-term nifedipine treatment in hypertensive patients. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987; 9: 202-208.
15. Марцевич С.Ю., Алимова Е.В., Горбунов В.М. и др. Новая лекарственная форма нифедипина пролонгированного действия – Нифекард-XL: многоцентровое рандомизированное перекрестное исследование у больных артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2003; 5: 55-58