

Антагонисты кальция: принципы терапии в свете данных доказательных исследований

С.Ю.Марцевич
ГНИЦ профилактической медицины, Москва

Резюме. Антагонисты кальция (АК) – группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо ингибировать ток Ca в клетку через так называемые медленные кальциевые каналы. По химической структуре АК делятся на две большие подгруппы – дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и пр.) и недигидропиридины (верапамил и дилтиазем). Различают АК первого поколения (обычные таблетки короткой продолжительности действия) и АК второго поколения (специальные таблетки пролонгированного действия), последние не только более удобны в применении, но и более безопасны.

Данные крупных рандомизированных исследований однозначно свидетельствуют о том, что АК благоприятно влияют на прогноз жизни больных с артериальной гипертензией, не отличаясь в целом по этому действию от других гипотензивных препаратов. Вместе с тем АК в большей степени, чем другие гипотензивные препараты, уменьшают риск мозгового инсульта, но в меньшей степени, чем другие гипотензивные препараты, уменьшают риск острого инфаркта миокарда и сердечной недостаточности.

Calcium antagonists: principals of therapy in the light of evidence based studies data.
M.U. Marceovich

Summary. Calcium antagonists (CA) are the group of drugs the main property of which are the ability to inhibit calcium influx through the so-called slow calcium channels. According to chemical structure, CA are divided into dihydropyridines (nifedipine, amlodipine, felodipine) and nondihydropyridines (verapamil and diltiazem). CA are also divided into first generation agents (conventional tablets) and second generation agents (long acting agents), the last are not only more convenient but also more safe drugs.

The data of large randomised trials confirm that CA have favorable effect on life prognosis during their regular administration to patients with arterial hypertension, this effect of CA is similar to that of other antihypertensive drugs (AHD). However, CA may be superior to other AHD in preventing stroke and inferior to other AHD in preventing myocardial infarction and congestive heart failure.

Общая характеристика антагонистов кальция

Антагонисты кальция (АК) – группа препаратов, которые объединяет способность обратимо блокировать ток кальция через так называемые медленные кальциевые каналы. 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.

Различные лекарственные формы

АК подразделяют также на препараты I и II поколения. К I поколению относят таблетки обычной продолжительности действия, которые для поддержания постоянного эффекта необходимо назначать 3 или даже 4 раза в день. К препаратам II поколения относят как препараты иной химической структуры, обладающие более длительным эффектом (например, амлодипин), 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.

Существенным преимуществом АК II поколения является не только возможность назначать их 1 или 2 раза в день, но и значительно большая их безопасность. Последнее обстоятельство объясняется тем, что препараты II поколения создают более равномерную концентрацию в крови и поэтому реже дают побочные действия (возникновение побочных эффектов антагонистов кальция зависит не столько от концентрации препарата в крови, сколько от скорости ее нарастания).

Область клинического применения

АК используются в кардиологии с середины 70-х годов прошлого века, вследствие высокой эффективности и хорошей переносимости они быстро завоевали популярность среди врачей. АК обладают отчетливой способностью снижать артериальное давление (АД), поэтому они активно используются в качестве гипотензивных препаратов. Выраженность этого эффекта АК по крайней мере не уступает таковой других групп ги-

потензивных препаратов – диуретиков, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

АК обладают отчетливым влиянием на ишемию миокарда и поэтому используются как антиангинальные препараты при лечении стабильной стенокардии напряжения. Они уменьшают выраженность ишемии миокарда во время физической нагрузки и за счет этого препятствуют появлению приступов стенокардии. Недигидропиридиновые АК используются также как антиаритмические препараты (при суправентрикулярных нарушениях ритма). Их назначают также для лечения гипертрофической кардиомиопатии.

Влияние на прогноз заболевания

С начала 80-х годов стали проводиться исследования, целью которых было изучить влияние АК на прогноз заболевания. Данные таких исследований не всегда приносили ожидаемые результаты. Так, было показано, что назначение дигидропиридиновых АК короткого действия больным нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда не только не улучшает прогноз заболевания, но может даже ухудшить его [1]. Эти данные стали еще более очевидными после проведенного в 1995 г. метаанализа C.Furberg и соавт. [2], продемонстрировавшего, что у больных ишемической болезнью сердца, недавно перенесших инфаркт миокарда, назначение дигидропиридиновых АК короткого действия в умеренных и высоких дозах может вызвать увеличение общей смертности.

К сожалению, эти данные без всякого на то основания пытались перенести на всех больных с любыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности на больных с артериальной гипертензией (АГ). Кроме того, делались попытки утверждать, что отрицательным влиянием на смертность могут обладать и АК II поколения.

В декабре 2000 г. в одном и том же номере журнала Lancet были опубликованы результаты двух метаанализов. В метаанализ M.Pahor и соавт. включили 6 крупных контролируемых исследований [3]. Было показано, что АК вызывают такое же, как и другие гипотензивные препараты, снижение АД, при этом они достоверно увеличивают риск инфаркта миокарда и риск основных сердечно-сосудистых событий. Авторы сделали вывод о том, что АК уступают по безопасности другим группам препаратов (в первую очередь ингибиторам АПФ) и не

Таблица 1. Сравнение результатов двух метаанализов по влиянию АК на прогноз заболевания (по сравнению с другими гипотензивными препаратами)

Исход	Метаанализ M.Pahor и соавт. (9 исследований) [3]	Метаанализ BLT (6 исследований) [4]
Коэффициент риска		
Острый инфаркт миокарда	1,26*	1,26*
Сердечная недостаточность	1,25*	1,19*
Мозговой инсульт	0,90	0,89
Главные сердечно-сосудистые события	1,10*	1,06
Смерть	1,03	1,00

Примечание. * – различие статистически значимо ($p < 0,05$).

должны использоваться в качестве препаратов первой линии.

В результате метаанализа, выполненного коллективом ученых, представлявших Всемирную организацию здравоохранения и Международное общество изучения гипертонии, участвовавших в исследованиях по снижению АД (World Health Organization/International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration), был сделан вывод о том, что АК ничем не уступают другим гипотензивным препаратам во влиянии на основные осложнения АГ и должны использоваться наравне с другими препаратами при лечении АГ [4]. Интересно, что большая часть исследований, включенных в оба эти метаанализа, совпала.

Несмотря на противоречивые выводы, результаты данных метаанализов фактически показали, во-первых, что АК не увеличивают общей смертности, во-вторых, что АК обладают некоторыми особенностями по сравнению с другими гипотензивными препаратами во влиянии на конкретные осложнения, в частности на мозговой инсульт (табл. 1).

Закончившиеся за последние годы крупные контролируемые исследования подтвердили безопасность АК [5–7]. В табл. 2 представлены основные результаты исследований, в которых изучалось влияние на “конечные точки” АК и участвовали более 2000 больных. Видно, что АК сравнивали с самыми разнообразными препаратами – ингибиторами АПФ, диуретиками, бета-адреноблокаторами. Очевидно, что ни в одном из этих исследований не было выявлено никакого отрицательного влияния АК на прогноз жизни больных по сравнению с другими гипотензивными препаратами, если же антагонисты кальция сравнивали с плацебо, то их положительный эффект на прогноз заболевания был совершенно очевиден.

Вместе с тем есть основания утверждать, что антагонисты кальция обладают некоторыми особенностями во влиянии на различные “конечные точки”. Так, достаточно очевидно, что на фоне терапии АК риск развития сердечной недостаточности и инфаркта миокарда несколько выше, чем на фоне терапии другими гипотензивными препаратами [6, 8]. В то же время АК в несколько большей степени, чем другие гипотензивные препараты, уменьшают риск мозгового инсульта. Это факт был продемонстрирован в ряде метаанализов [9–11].

Международные рекомендации

Имеющиеся на сегодняшний день данные доказательной медицины, касающиеся АК, находят отражение в постоянно обновляющихся международных рекомендациях по лечению АГ. Так, в изданных в 2003 г. совместных рекомендациях Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов АК присутствуют в списке основных групп гипотензивных препаратов [12]. В этих рекомендациях приводятся дополнительные показания к назначению АК, заставляющие врача отдавать предпочтение именно этой группе препаратов. Для дигидропиридиновых АК такими дополнительными показаниями являются: пожилой возраст больного, изолированная систолическая АГ, наличие сопутствующей стенокардии напряжения, сопутствующие заболевания периферических артерий, признаки атеросклеротических изменений в сонных артериях, беременность. Для недигидропиридиновых АК дополнительными показаниями являются: сопутствующая стенокардия напряжения, признаки атеросклеротических изменений в сонных артериях, суправентрикулярные нарушения ритма.

Важно, что к назначению дигидропиридиновых АК не существует абсолютных противопоказаний, относительными противопоказаниями к их назначению называют тахикардию и застойную сердечную недостаточность. Абсолютными противопоказаниями к назначению недигидропиридиновых АК являются атриовентрикулярная блокада 2-й степени и выше и застойная сердечная недостаточность.

Реальная клиническая практика

Еще с начала 90-х годов стало совершенно очевидным, что всегда, когда это возможно, надо отдавать предпочтение АК II поколения – препаратам, значительно более удобным в применении и значительно более безопасным. Несмотря на это, и по сей день АК короткого действия продолжают широко назначаться в клинической практике. Анализ структуры продаж АК в 2002 г. (по данным специального издания – Russian Federation Pharmaceutical Index, учитывающего количество продаж в репрезентативной выборке аптек в России) свидетель-

Таблица 2. Результаты исследований по безопасности АК

Исследование	Число больных	Начальная терапия	Первичная конечная точка	Влияние на возникновение первичных конечных точек
SYST-EUR STOP-2	4695 6614	Нитрендипин – плацебо Фелодипин/израдипин – ингибитор АПФ – β -блокатор – диуретик	Любой инсульт Сердечно-сосудистая смертность	Уменьшение на 42% Нет существенных различий
NORDIL	10 881	Дилтиазем – диуретик/ β -блокатор	Фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, любая сердечно- сосудистая смерть	Нет существенных различий
INSIGHT	6321	Нифедипин-ГИТС – диуретик	Смерть от любого сердечно- сосудистого заболевания, нефатальный инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность	Нет существенных различий
ALLHAT	33 357	Амлодипин – диуретик – ингибитор АПФ	Фатальная ишемическая болезнь сердца, нефатальный инфаркт миокарда	Нет существенных различий
INVEST	27 000	Верапамил + трандолаприл – атенолол + гидрохлортиазид	Общая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт	Нет существенных различий

Примечание. INVEST – International Verapamil SR/trandolapril Study; ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial; INSIGHT – International Nifedipine GITS Intervention as a Goal in Hypertension Treatment; SYST-EUR – Systolic hypertension – Europe; STOP-2 – Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – 2.

существует о том, что более 1/3 в нем составляют препараты нифедипина короткого действия.

Частое использование устаревших АК нередко объясняют тем, что эти препараты более доступны по стоимости в сравнении с препаратами II поколения. В связи с этим следует упомянуть о том, что в последнее время на рынке появились вполне доступные по цене АК пролонгированного действия, которые можно назначать 1 раз в день (так называемые препараты-дженерики). Одним из таких препаратов является нифекард-XL, специальная лекарственная форма нифедипина с медленным высвобождением, позволяющая поддерживать постоянную концентрацию препарата в крови в течение не менее 24 ч.

Недавно было закончено многоцентровое исследование, проводившееся в 5 центрах Москвы и Санкт-Петербурга, задачей которого было сравнить эффективность и безопасность двух лекарственных форм нифедипина: нифекарда-XL и обычных таблеток нифедипина. В исследовании использовали рандомизированный перекрестный метод, срок лечения каждым препаратом составлял 1 мес. Нифекард-XL назначали 1 раз в день, а обычные таблетки нифедипина – 3 раза в день.

Было показано, что нифекард-XL вызывал несколько более выраженное, чем обычные таблетки нифедипина, снижение систолического АД и такое же, как обычные таблетки нифедипина, снижение диастолического АД. Эффект нифекарда-XL продолжался не менее 24 ч. Важно, что нифекард-XL оказывал побочные действия существенно реже, чем обычные таблетки нифедипина.

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что АК являются эффективными гипотензивными препаратами, влияния которых на общую смертность не отличается от такового других гипотензивных препаратов. Вместе с тем, по-видимому, существуют некоторые особенности влияния АК на разные виды осложнений АГ, в частности, возможно, что АК несколько в большей степени, чем другие гипотензивные

препараты, уменьшают вероятность развития мозгового инсульта. В то же время АК в меньшей степени, чем другие гипотензивные препараты, способны предупреждать острый инфаркт миокарда и сердечную недостаточность.

Совершенно очевидно, что в практической медицине безусловное предпочтение должно отдаваться АК II поколения, которые в настоящее время вполне доступны.

Литература

1. 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: 400–13.
2. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326–31.
3. Pabon B, Psaty B, Alderman M. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949–54.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1955–64.
5. Broun MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised 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: 366–72.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
7. Kolloch RE. INVEST: Results of combined strategies to control blood pressure. *Clin Cardiol* 2001; 24 (suppl V): V12–V13.
8. Psaty B, Lumley T, Furberg C et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 2003; 289: 2534–44.
9. Opie L, Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 315–22.
10. Staessen J, Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 855–93S.
11. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
12. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011–53.

НИФЕКАРД® XL

УПРАВЛЯЕТ ДАВЛЕНИЕМ,
НЕ СНИЖАЯ СКОРОСТИ ЖИЗНИ

ЖИЗНЬ СЛИШКОМ ВАЖНА,
ЧТОБЫ ТРАТИТЬ ЕЁ НА ЛЕЧЕНИЕ



П №011996/01-2000

- Бесспорная однократность
- Оптимальная переносимость
- Реальная доступность
- Для лечения больных артериальной гипертензией и стенокардией



Представительство Лек д.д. (Словения) в РФ
119002, Москва,
Староконовский пер., д. 10/10, стр. 1
Тел.: (095) 258 84 84, (095) 202 08 22
Факс: (095) 258-84-85