

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ФОКУС НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ

Д.В. Небиеридзе

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Антагонисты кальция в клинической практике: фокус на метаболические и сосудистые эффекты

Д.В. Небиеридзе

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Эффективность широко применяемых в настоящее время в кардиологической практике антагонистов кальция доказана как в плацебоконтролируемых, так и сравнительных исследованиях с изучением конечных точек. Антагонисты кальция являются одним из самых эффективных классов препаратов в плане вазопroteкции. Нами проведено исследование, свидетельствующее об антигипертензивной эффективности недигидропиридинового антагониста кальция дилтиазема (Алтиазема РР) и об улучшении функции эндотелия на фоне терапии препаратом. Алтиазем РР может быть препаратом выбора у широкого круга больных артериальной гипертензией, особенно с сопутствующими метаболическими нарушениями, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: антагонисты кальция, дилтиазем, дисфункция эндотелия

РФК 2007; 2:67–71

Calcium antagonists in clinical practice: focus on metabolic and vascular effects

D.V. Nebieridze

State Research center of preventive medicine of Roszdrav, Moscow

The efficacy of calcium antagonists widely used in cardiological practice is proved both by placebo-controlled studies and in comparative trials with end-point control. Calcium antagonists are the most effective vasoprotective medicines. In our study we had shown antihypertensive efficacy and ability to improve endothelium function of non-dihydropyridine calcium antagonist, diltiazem (Altiazem RR). Altiazem RR can be drug of choice in wide profile of patients with arterial hypertension, especially in those with concomitant metabolic abnormalities, diabetes mellitus and ischemic heart disease.

Key words: calcium antagonists, diltiazem, endothelium dysfunction

Rational Pharmacother. Cardiol. 2007; 2:67–71

Согласно второму пересмотру российских рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ), в России в настоящее время для терапии АГ рекомендованы 7 классов антигипертензивных препаратов: диуретики, β -блокаторы, антагонисты кальция; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ); антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), агонисты I_1 имидазолиновых рецепторов, α -адреноблокаторы [1]. Основываясь на результатах многоцентровых, рандомизированных исследований, можно полагать, что ни один из классов антигипертензивных препаратов не имеет значимого преимуществ в плане снижения артериального давления (АД) и предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Широко применяемые в настоящее время в кардиологической практике антагонисты кальция (АК) – один из 5 классов антигипертензивных препаратов, эффективность которых доказана как в плацебоконтролируемых, так и сравнительных исследованиях с изучением конечных точек.

Клиническая эффективность антагонистов кальция

Первым исследованием, где антагонисты кальция показали сопоставимую с диуретиком и β -блокатором эффективность в плане снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ),

было шведское исследование STOP Hypertension-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension). У 6614 пациентов, получавших либо дигидропиридиновый антагонист кальция (фелодипин или исрадипин), либо диуретик и/или β -блокатор, либо иАПФ (эналаприл или лизиноприл), эффективность указанных антигипертензивных препаратов оказалась сопоставимой. В целом не было различий между ними по влиянию на смертность от ССЗ [2]. Аналогично в крупномасштабном рандомизированном исследовании INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), в котором у 6321 больного умеренной и тяжелой АГ изучали эффективность пролонгированного нифедипина и диуретиков (25 мг гидрохлортиазида в комбинации с 2,5 мг амилорида) в течение 4 лет, не выявлено значимых различий между группами по первичным конечным точкам (ИМ + инсульт + смерть от ССЗ) и общей смертности [3]. Вместе с тем, начиная с 90-х годов, стали появляться крупномасштабные исследования, в которых снижение ССО нельзя было объяснить только антигипертензивным эффектом препаратов [4–6]. В этой связи было выдвинуто предположение, что эффективность антигипертензивной терапии определяется не только способностью препарата снижать АД, но и другими эффектами. Наиболее обсуждаемые в последнее время – метаболические, сосудистые и органопротективные эффекты.

Метаболические эффекты антигипертензивных препаратов

Отрицательные метаболические эффекты ряда антигипертензивных препаратов, например, диуретиков и β -блокаторов, которым свойственно ухудшение липидного профиля и усугубление инсулинорезистентности, могут в долгосрочной перспективе повысить риск развития сахарного диабета и снизить эффективность терапии в предупреждении ССО [7]. Недавно завершённые крупномасштабные исследования подтвердили правомочность метаболической теории. В группах пациентов, принимавших диуретики и β -адреноблокаторы, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении пациентов антагонистами кальция, иАПФ и АРА [8-10]. Более того, в 2006 г. рабочая группа по обновлению европейских рекомендаций по АГ опубликовала документ, озаглавленный «Профилактика развития сахарного диабета при лечении АГ». Документ опирается на указанные выше исследования и основной его идеей является необходимость оценки метаболических эффектов антигипертензивных препаратов в связи с высоким риском развития нарушений углеводного обмена у больных при длительной терапии АГ. В соответствии с этим антигипертензивные препараты были разделены по группам в зависимости от характера метаболических эффектов.

- Бета-блокаторы (особенно неселективные) и диуретики – отрицательно влияют на инсулинорезистентность и повышают риск развития СД.
- Антагонисты кальция – в целом метаболически нейтральны.
- иАПФ и АРА – могут даже улучшать чувствительность тканей к инсулину.

Вазопротективные эффекты антагонистов кальция

Большое значение в настоящее время придается сосудистым эффектам антигипертензивных препаратов. Важнейшей основой сосудистых нарушений при АГ является дисфункция эндотелия (ДЭ), которая рассматривается как ранняя фаза развития атеросклероза и атеротромбоза [11, 12]. В связи с этим коррекция ДЭ на фоне антигипертензивной терапии рассматривается как основа вазопротекции, обеспечивающей в долгосрочной перспективе эффективное снижение сердечно-сосудистого риска. Так, в последние Российские рекомендации по стратегии лечения стабильной ИБС включены некоторые ингибиторы АПФ с целью эффективного снижения риска осложнений [13]. При этом отмечается, что в основе снижения риска лежит именно вазопротекция.

Антагонисты кальция являются одним из самых эффективных классов препаратов в плане вазопротекции. Именно этим объясняется более эффективное, чем для

других классов препаратов, предупреждение инсульта, полученное в мета-анализе крупномасштабных исследований [14]. Лишь в одном исследовании (NORDIL) продемонстрировано статистически значимое снижение случаев инсульта на фоне применения антагониста кальция по сравнению с β -блокаторами и диуретиками. В указанном рандомизированном проспективном исследовании, длившемся 5 лет и включавшем 10 881 нелеченных ранее пациентов с АГ в возрасте 50-74 лет, сравнивалась эффективность дилтиазема (180-360 мг в сутки) и β -блокаторов или диуретиков. Частота первичных конечных точек (суммарная, включавшая инсульты, инфаркты миокарда и смерть от других сердечно-сосудистых причин) оказалась одинаковой в обеих группах лечения. Вместе с тем, частота фатальных и нефатальных инсультов оказалась достоверно ниже в группе дилтиазема (-20%, $p=0,04$), несмотря на то, что степень снижения АД в этой группе оказалась чуть меньше (-20,3/18,7 мм рт.ст. против -23,3/18,7 мм рт.ст. в группе β -блокаторов или диуретиков), что исследователи объясняют недостаточно высокой дозировкой дилтиазема [15]. Возможное объяснение эффективности дилтиазема в плане профилактики инсульта – антиатерогенный эффект препарата и способность снижать активность симпатической нервной системы (СНС). В свою очередь, антиатерогенный эффект, свойственный антагонистам кальция, связан со способностью этого класса корректировать ДЭ.

Влияние дилтиазема пролонгированного действия на функцию эндотелия (собственные данные)

Нами проведено исследование, свидетельствующее не только об антигипертензивной эффективности недигидропиридинового антагониста кальция дилтиазема, но и об улучшении функции эндотелия на фоне терапии препаратом. В данном случае речь идет о ретардированной лекарственной форме Алтиазем РР® (фирма Берлин-Хеми).

В открытое сравнительное рандомизированное перекрестное контролируемое исследование длительностью 12 недель было включено 30 мужчин в возрасте 30-65 лет с мягкой и умеренной АГ, отобранных из случайной выборки ранее обследованной неорганизованной популяции мужчин. После рандомизации пациенты попеременно получали Алтиазем РР® (180 – 360 мг в сутки) и Берлиприл® (10-20 мг в сутки). Оценка функции эндотелия проводилась на основании: (1) динамики эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией [16]; (2) определения биохимических маркеров (стабильных метаболитов NO в сыворотке крови, экспрессии и активности фермента eNOS в культуре клеток).

В исследовании была установлена практически одинаковая антигипертензивная эффективность Алтиазема PP® и Берлиприла®. На фоне лечения обоими препаратами достоверно снизилось систолическое и диастолическое АД. Выявлено также улучшение эндотелиальной функции. Прирост ЭЗВД на фоне лечения Алтиаземом PP® составил $4,5 \pm 1,2\%$, а на фоне лечения Берлиприлом® – $6,5 \pm 1,0\%$. В обоих случаях прирост ЭЗВД по сравнению с исходным был достоверен ($p < 0,005$). Улучшение функции эндотелия на фоне лечения обоими препаратами подтверждалось динамикой биохимических маркеров, однако механизм влияния этих препаратов на функцию эндотелия различался: Алтиазем PP® улучшал функцию эндотелия за счет увеличения активности eNOS (фермент, непосредственно участвующий в образовании оксида азота), тогда как Берлиприл® – за счет увеличения экспрессии eNOS. В группе Алтиазема PP® произошло достоверное увеличение активности eNOS на 21 % ($p < 0,004$), в то же время не отмечено динамики экспрессии eNOS. В группе Берлиприла®, наоборот, была выявлена достоверная динамика экспрессии eNOS на 7,6% ($p < 0,003$), а динамика активности eNOS была недостоверной.

При изучении влияния препаратов на метаболические показатели (общий холестерин сыворотки, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности и глюкозу крови) не было выявлено достоверной динамики, что свидетельствует о метаболической нейтральности препаратов. Таким образом, урежающий ритм антагонист кальция Алтиазем PP® является не только адекватным антигипертензивным препаратом, но и улучшает эндотелиальную функцию и является метаболически нейтральным. В связи с этим, указанный препарат может быть средством выбора у широкого круга больных с АГ, особенно с сопутствующими метаболическими нарушениями, сахарным диабетом и ИБС. Кроме того, Алтиазем PP® может быть препаратом выбора, если нужна терапия, урежающая ритм, но β -блокаторы противопоказаны (при хронических obstructивных болезнях легких, перемежающейся хромоте). Этот препарат занимает выгодное промежуточное положение между дигидропиридиновыми антагонистами кальция и производными верапамила. В отличие от верапамила, Алтиазем PP® не вызывает резкой кардиодепрессии, а в отличие от препаратов дигидропиридинового ряда – активации симпатической нервной системы. В связи с этим для многих пациентов препаратом выбора является Алтиазем PP®.

Выявленное в нашем исследовании улучшение эндотелиальной функции на фоне применения Алтиазема PP® хорошо согласуется с данными других исследований и может объяснить антиатерогенные свойства антагонистов кальция. Так, в исследовании VHAS (Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study) вы-

явлена одинаковая частота ССО при лечении верапамил-SR и диуретиком хлорталидоном у 1414 больных АГ. Однако верапамил-SR превосходил хлорталидон по скорости замедления прогрессирования увеличения толщины интима-медиа сонных артерий ($p < 0,01$) при сопоставимом снижении АД [17].

В уже упомянутом исследовании INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) среди больных, получавших нифедипин, отмечалось более выраженное замедление утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий, чем у пациентов, получавших диуретики [3]. Эти и другие исследования нашли отражение в последних европейских и российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ: ниша для применения антагонистов кальция (как дигидропиридиновых, так и недигидропиридиновых) – АГ с сопутствующим атеросклерозом магистральных сосудов [18]. Кроме того, общими показаниями к применению всех антагонистов кальция является АГ различного генеза, а также профилактика и купирование приступов стенокардии различной природы (включая вазоспастическую стенокардию).

Заключение

Хотелось бы обратить внимание на один важнейший аспект применения АК в клинической практике, имеющий важное значение для практического врача: разделение антагонистов кальция на 2 большие подгруппы исходя из их влияния на СНС, которая, как известно, играет важную роль не только в повышении и поддержании уровня АД, но и в возникновении ряда других негативных эффектов, значительно увеличивающих риск ССО [19,20]. Первая подгруппа – так называемые ритму-урежающие антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем). Эти препараты снижают сократимость миокарда, уменьшают ЧСС, а также обладают антиаритмическим действием и замедляют атриовентрикулярную проводимость. За счет этих свойств препараты улучшают функцию вегетативной нервной системы, сохраняя баланс между симпатической и парасимпатической нервной системой, и снижают потребность миокарда в кислороде [21,22]. Вторая подгруппа – увеличивающие частоту пульса антагонисты кальция, или дигидропиридины. У этих препаратов преобладает способность вызывать дилатацию периферических артерий, в результате чего рефлекторно повышается тонус СНС и увеличивается ЧСС [23]. В связи с этим, как свидетельствуют результаты многочисленных исследований, наблюдаются различия в эффективности дигидропиридиновых и недигидропиридиновых АК в разных клинических ситуациях. Пульсурежающие недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) являются эффективными и безопасными средствами для лечения различных форм ИБС, тогда как дигидропири-

диновые антагонисты кальция вызывают нежелательные эффекты при острых состояниях, таких как нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда, вероятнее всего, за счет активации СНС. Так, в исследовании HINT (Holland Inter - university Nifedipine Trial) было показано, что при внутривенном применении короткодействующего дигидропиридинового АК нифедипина частота неблагоприятных исходов (рецидивирующая ишемия и инфаркт миокарда) в течение первых 48 ч (от момента госпитализации) была достоверно выше, чем при использовании метопролола [24]. Другое исследование продемонстрировало повышение ранней летальности у этих больных на фоне терапии нифедипином по сравнению с нитратами и/или β -адреноблокаторами [25]. Напротив, вводимый внутривенно недигидропиридиновый АК дилтиазем достоверно снижал частоту развития некоторых неблагоприятных исходов

(ангинозные приступы, ишемические изменения миокарда на ЭКГ) в течение первых 2 суток и по своей эффективности превосходил внутривенное введение нитроглицерина [26]

Применение дигидропиридиновых антагонистов кальция следует ограничивать случаями вазоспастической стенокардии и стабильной стенокардии напряжения (пролонгированные препараты).

Не случайно впервые в новых Европейских рекомендациях по контролю АГ произошло разделение антагонистов кальция на две группы: дигидропиридиновые и недигидропиридиновые [18]. Кроме общих показаний к применению этих двух подгрупп препаратов, у недигидропиридиновых антагонистов кальция есть дополнительное показание – лечение тахиаритмий, как факт, признающий симпатолитический эффект указанного подкласса антагонистов кальция.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профилакт 2004; (приложение): 1-20.
2. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-II Study. Lancet 1999;354:1751-6.
3. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized 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.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:827-38.
5. HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145-53.
6. Estasio RO, Jeffers BW, Hiatt W, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. ABCD Study. N Eng J Med 1998;338:645-52.
7. Kaplan NM, editor. Metabolic Aspects of Hypertension. London: Science Press Ltd., 1994.
8. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290(21):2805-16.
9. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
10. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
11. Taddei S, Virdis A, Chiadoni L, Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. Medicographia 1999;21(1):22-9.
12. Schiffrin EL, Hayoz D. Angiotensin II Receptor Antagonists. Ed. by M. Epstein, H.R. Brunner. Philadelphia: Hanley Belfus, Inc. 2001.
13. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваск тер профилакт 2004; (приложение): 1-28.
14. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. The effects of different blood-pressure-lowering regimen on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet 2003;362:1527-35.
15. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000;355:359-65.
16. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111-5.
17. Zanchetti A, Rosei EA, Palu CD, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998;16:1667-76.
18. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-53.
19. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. Eur Heart J 1998;19 Suppl F:F14-8.
20. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции. Кардиоваск тер профилакт 2004;3(1):94-9.
21. Triggle DJ. Mechanisms of action of calcium channel antagonists. In: M. Epstein, editor. Calcium antagonists in clinical medicine. Philadelphia, 1998. p.1-26.
22. Марцевич С.Ю. Замедляющие пульс антагонисты кальция – роль в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ 2003;11(15):875-8.
23. Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Danhof M, et al. Rate of increase in the plasma concentration of nifedipine as a major determinant of its hemodynamic effects in humans. Clin Pharmacol Ther 1987;41:26-30.
24. 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. Report of The Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Br Heart J. 1986;56(5):400-13.
25. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. Circulation 1991;84:2598-600.
26. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. N Engl J Med. 1988; 319(7): 385-92.