

Антагонисты кальция: выбор терапии при артериальной гипертензии

С.Ю.Марцевич

Отдел профилактической фармакологии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Артериальная гипертензия – основной фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. Среди взрослого населения Российской Федерации, по данным крупного эпидемиологического исследования, повышенные цифры артериального давления (АД) выявляются у 39,2% мужчин и 41,1% женщин [1]. Опасность АГ заключается в первую очередь в значительном увеличении риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь мозгового инсульта и инфаркта миокарда. Вклад АГ в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний достаточно велик. По официальной статистике, в Российской Федерации смертность от цереброваскулярных заболеваний (в которую АГ вносит решающий вклад) составляет 24,6% у мужчин и 37,1% у женщин в общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Кроме того, АГ вносит существенный вклад в смертность от ишемической болезни сердца – ИБС (она составляет 56,6% у мужчин и 37,1% у женщин в общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний), поскольку является одним из основных факторов риска этого заболевания.

Как известно, одним из наиболее частых и тяжелых осложнений АГ является мозговой инсульт (МИ). К сожалению, в последние годы отмечается не только абсолютный, но и относительный рост частоты МИ: в последнее время в ряде регионов РФ частота МИ стала превышать частоту инфаркта миокарда. Так, например, в Красноярском крае заболеваемость МИ превышает заболеваемость инфарктом миокарда в 4–4,5 раза (данные проф. Г.В.Матюшина).

Лечение АГ – улучшение прогноза жизни больного

В многочисленных контролируемых рандомизированных исследованиях было доказано, что длительное и регулярное медикаментозное лечение АГ может не просто снизить уровень АД, но и приводить к существенному уменьшению вероятности ее осложнений, в первую очередь МИ. Поэтому все современные рекомендации по лечению АГ определяют основную цель терапии этого заболевания как снижение смертности. Так, например, в докладе Американского комитета экспертов (JNC VII) отмечается, что "конечной целью антигипертензивной терапии является снижение сердечно-сосудистой и почечной заболеваемости и смертности..." [3]. Достижение этой цели возможно лишь в том случае, если назначенное лечение обеспечивает снижение АД до так называемых целевых его значений (для большинства больных ниже 140/90 мм рт.ст., а для некоторых категорий больных, в частности для больных с сопутствующим сахарным диабетом, до более низких цифр) [3, 4].

Выбор медикаментозной терапии при АГ

Для лечения АГ в настоящее время используется несколько основных групп антигипертензивных препаратов. Длительные споры о том, какие из них в лучшей степени улучшают прогноз АГ, привели к однозначному выводу: все современные препараты (диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, альфа-адреноблокаторы) при условии адекватного снижения АД в одинаковой

степени способны предотвращать осложнения АГ [3, 4]. Выбор практического врача в отношении конкретной группы антигипертензивных препаратов должен определяться дополнительными показаниями в отношении той или иной группы, а также наличием противопоказаний у конкретного больного.

Антагонисты кальция – одна из основных групп антигипертензивных препаратов

К антагонистам кальция относят препараты, основным свойством которых является способность избирательно и обратимо блокировать ток кальция внутрь клетки через так называемые медленные кальциевые каналы клеток гладкой мускулатуры сосудов, клеток миокарда, клеток проводящей системы сердца. Эти препараты представлены несколькими подгруппами (дигидропиридины, недигидропиридины). Внутри этих подгрупп (особенно дигидропиридинов) существует достаточно большое количество препаратов, а один и тот же препарат (например, нифедипин) может быть представлен самыми разнообразными лекарственными формами.

В зависимости от влияния на тонус симпатической нервной системы и частоту сердечных сокращений (основной индикатор) антагонисты кальция делят на две большие подгруппы – увеличивающие частоту сердечных сокращений (к ним относят все дигидропиридины) и уменьшающие частоту сердечных сокращений (верапамил и дилтиазем), их называют также недигидропиридинами. Необходимо отметить, что дополнительные показания и противопоказания к назначению для этих двух подгрупп антагонистов кальция достаточно существенно отличаются [3].

Не менее важно, что все антагонисты кальция подразделяют на препараты I и II поколения. К I поколению относятся препараты короткого действия (обычные таблетки), которые для поддержания постоянного эффекта необходимо назначать 3 или даже 4 раза в день. К препаратам II поколения относят лекарственные формы пролонгированного действия, которые достаточно назначать 2 или даже 1 раз в день. Продление эффекта достигается либо за счет создания специальных лекарственных форм, обеспечивающих равномерное и длительное высвобождение препарата в желудочно-кишечном тракте, либо за счет создания препаратов иной химической структуры, обладающих способностью длительно циркулировать в крови.

Антагонисты кальция II поколения – не только более удобные в назначении, но и более безопасные препараты. За счет того что при их использовании колебания концентрации препарата в крови выражены значительно меньше, частота побочных действий также намного меньше.

Отличаются ли антагонисты кальция от других антигипертензивных препаратов по влиянию на прогноз жизни?

Многочисленные дискуссии о безопасности длительного назначения антагонистов кальция привели на сегодняшний день к однозначному заключению: очевидно, что антагонисты кальция ничем не отличаются от других гипотензивных препаратов по влиянию на самый жесткий из всех исходов – общую и сердечно-сосудистую смертность [5]. При этом в последнее время было показано, что перед другими антиги-

пертензивными препаратами они имеют небольшое преимущество в предупреждении развития МИ и несколько уступают в предупреждении осложнений ИБС и сердечной недостаточности [6].

Представляется целесообразным упомянуть о том, что антагонисты кальция использовались как основная группа препаратов в ряде крупных исследований, установивших современную стратегию лечения АГ. Так, в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) в качестве основного препарата применяли дигидропиридиновый антагонист кальция фелодипин [7]. В нем было продемонстрировано, что наименьшая частота сердечно-сосудистых осложнений наблюдалась в подгруппе больных, у которых достигалось снижение диастолического АД до 82,6 мм рт. ст., а систолического АД до 138,8 мм рт. ст. Результаты этого исследования в значительной степени определили те критерии эффективного лечения АГ, которые используются в большинстве международных и национальных рекомендаций (в том числе и Российских) по лечению этого заболевания.

Необходимо подчеркнуть, что тезис о том, что антагонисты кальция не отличаются по влиянию на прогноз АГ от других антигипертензивных препаратов, справедлив только для антагонистов кальция II поколения. Имеются убедительные данные о том, что назначение антагонистов кальция I поколения (в первую очередь это касается дигидропиридиновых антагонистов кальция в высоких дозах) способно не улучшить, а ухудшить прогноз жизни больных с АГ [8].

Когда антагонисты кальция являются препаратами выбора?

В ряде ситуаций антагонисты кальция назначают не потому, что они более эффективны, а потому, что противопоказан прием других препаратов. Так, например, антагонисты кальция можно назначать при obstructивных заболеваниях легких, перемежающейся хромоте, сахарном диабете типа 1, когда противопоказан или нежелателен прием бета-адреноблокаторов. Антагонисты кальция не вызывают метаболических нарушений: не влияют на уровень сахара в крови (как диуретики), на уровень калия в крови (как диуретики и ингибиторы фермента, превращающего ангиотензин), на уровень мочевины (как диуретики). Антагонисты кальция не вызывают также импотенции (как бета-адреноблокаторы и диуретики) или кашля (как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

Дигидропиридиновые антагонисты кальция можно назначать тогда, когда противопоказан прием не только бета-адреноблокаторов, но и замедляющих ритм антагонистов кальция – при выраженной синусовой брадикардии, синдроме слабости синусового узла, нарушениях атриовентрикулярной проводимости. Для практического врача важно, что прием дигидропиридиновых антагонистов кальция (в отличие от большинства других групп антигипертензивных препаратов и недигидропиридиновых антагонистов кальция) возможен при беременности [4].

Когда не следует назначать антагонисты кальция?

Противопоказания к назначению существенно различаются для дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция. Согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ, для первых практически не существует абсолютных противопоказаний, относительными являются тахикардия и сердечная недостаточность. Для недигидропиридиновых антагонистов кальция абсолютными противопоказаниями являются выраженная степень атриовентрикулярной блокады (2-я и выше), синдром слабости синусового узла и выраженная сердечная недостаточность [4].

Какие антагонисты кальция назначать?

Выше отмечено, что показания и противопоказания к назначению отличаются для дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция. Однако возникает вопрос, есть ли разница в эффективности между различными препаратами внутри самой многочисленной подгруппы антагонистов кальция – дигидропиридинов. Фактически речь идет о том, насколько понятие "класс-эффект" характерно для этой подгруппы препаратов.

Прямого ответа на это вопрос нет, поскольку не проводилось крупных рандомизированных исследований по сравнению эффективности разных дигидропиридиновых антагонистов кальция между собой. Если просто проанализировать доказательную базу в отношении разных препаратов этой подгруппы при назначении больным АГ в виде крупных сравнительных контролируемых исследований, то она существует для амлодипина (исследование ALLHAT [9]), нифедипина (исследование INSIGHT [10]), фелодипина (исследование STOP-2 [11]), израдипина (исследование STOP-2) и нитрендипина (исследование Syst-Eur [12]). Во всех этих исследованиях было продемонстрировано одинаковое влияние антагонистов кальция и препаратов сравнения на так называемые первичные конечные точки; в исследовании Syst-Eur было показано, что применение нитрендипина по сравнению с плацебо уменьшает вероятность МИ на 42%.

Реальная клиническая практика использования антагонистов кальция

К сожалению, несмотря на то что современная клиническая фармакология очень четко формулирует основные принципы назначения антагонистов кальция, в реальной жизни эти препараты далеко не всегда назначаются в соответствии с этими принципами. Многократно отмечалось, что до сих пор значительная доля больных продолжает получать антагонисты кальция I поколения [13], причем их нередко назначают 2 или даже 1 раз в день. Очевидно, что такая практика никак не может обеспечить эффективного лечения АГ и, кроме того, создает дополнительные проблемы из-за побочных действий.

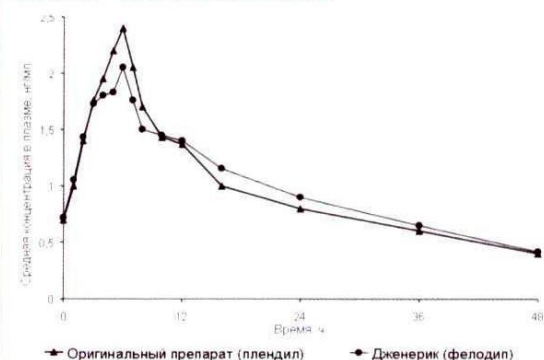
Проблемы выбора между оригинальным препаратом и дженериком

Проблема выбора лекарственного препарата состоит не только в выборе препарата внутри группы (или подгруппы), но и в выборе между оригинальным препаратом и препаратом-дженериком. Под первым понимаем лекарство, произведенное фирмой-разработчиком по собственной технологии, защищенное патентом. По истечении срока патента другие фирмы имеют право воспроизводить это лекарство, именно такие копии препаратов называются дженериками. Практически важно, что оригинальные препараты всегда в несколько раз дороже дженериков.

Следует упомянуть о том, что все крупные исследования, оценивающие влияние препарата на прогноз жизни и заболевания, используют только оригинальные лекарственные препараты. Поэтому очень важен вопрос, насколько полно дженерики копируют оригинальные лекарства и насколько данные о эффективности и безопасности лекарства, полученные в отношении оригинальных препаратов, могут быть перенесены на дженерики.

В идеале дженерик должен иметь "доказанную терапевтическую взаимозаменяемость" с оригинальным препаратом [14], однако далеко не всегда данные о такой взаимозаменяемости существуют. Обязательным при регистрации дженерика является проведение так называемых испытаний по биоэквивалентности. Они заключаются в выполнении сравнительных фармакокинетических исследований на здоровых доброволь-

Концентрация фелодипина в крови здоровых добровольцев на фоне регулярного назначения двух препаратов фелодипина – плендила и фелодипа.



цах и фактически представляют собой исследования фармакокинетической эквивалентности оригинального препарата и препарата-дженерика. Однако результаты таких исследований очень редко доступны практическим врачам. Достаточно заглянуть в любой справочник по лекарственным препаратам, чтобы убедиться в их отсутствии при описании дженериков.

Можно назвать лишь единичные примеры, когда фирма-производитель того или иного дженерика приводит данные о сравнительной фармакокинетике этого дженерика и оригинального лекарственного препарата (несмотря на то что эти данные имеются практически для 100% дженериков, поскольку являются необходимыми для регистрации препарата).

Знакомство с относительно немногочисленными данными по изучению биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата показывает, что далеко не всегда выявляется полное соответствие между ними даже по этому показателю [15]. В качестве примера практически полного соответствия фармакокинетики оригинального препарата и препарата-дженерика приведем данные об изучении биоэквивалентности одного из дженериков фелодипина (см. рисунок).

Существующие правила регистрации дженериков допускают различия в их биоэквивалентности оригинальному препарату в 20%. Поэтому приведение таких данных для практических врачей представляется необходимым условием возможности использования конкретного дженерика. Отметим, что даже полная фармакокинетическая эквивалентность оригинального препарата и дженерика вовсе не является 100% гарантией их терапевтической эквивалентности. Причины этого многочисленны [13, 15]. Одной из них является то, что изучение биоэквивалентности проводится на здоровых добровольцах, фармакокинетика препарата у которых может сильно отличаться от таковой у больных, особенно пожилого возраста, часто имеющих те или иные нарушения функции печени и почек.

Можно привести конкретные примеры, когда дженерик, доказавший свою эквивалентность с оригинальным препаратом у здоровых добровольцев, демонстрировал даже фармакокинетическую неэквивалентность у больных. Так, например, один из дженериков верапамила, доказавший идентичность фармакокинетики с оригинальным препаратом у здоровых добровольцев, при изучении той же фармакокинетики у пожилых больных продемонстрировал на 77% более высокую концентрацию в крови (по сравнению с оригинальным препаратом). Следствием этого было значительно более частое развитие побочных эффектов при использовании этого дженерика [16].

ФЕЛОДИПИН
Фелодип[®]
ОДИН РАЗ В ДЕНЬ

Удобство. Легкость. Свобода.



**Эффективный контроль
над гипертонией и ИБС**

«Айвэкс фармасьютикалс с.п.о.» (Чехия),
входит в состав **IVAX Corporation** (США),
103031 г. Москва, Дмитровский пер., 9,
Бизнес-Центр «Столешники», 5-й этаж.
Телефон: (095) 234-97-13.
Факс: (095) 234-97-11.
e-mail: moscow_office@ivax-cz.com

IVAX

Заключение

Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что антагонисты кальция являются одной из основных групп антигипертензивных препаратов. Их эффективность и безопасность подтверждены рядом крупнейших контролируемых исследований, а международные и национальные рекомендации по лечению АГ четко формулируют показания и противопоказания к их назначению с учетом различий в их клинической фармакологии (негидропиридиновые и негидропиридиновые антагонисты кальция).

Совершенно очевидно, что в современной фармакотерапии АГ остается место только антагонистам кальция II поколения. Назначение препаратов-дженериков можно рекомендовать лишь в том случае, если доступны данные об их биоэквивалентности. Весьма желательно также доказательство терапевтической эффективности препарата-дженерика.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.
2. Демографический ежегодник России 2002. М., 2002.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560–72.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2003; 21: 1011–53.
5. Opie L, Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 315–22.
6. Staessens J, Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials. Am J Hypertens 2002; 15: 85S–93S.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755–62.
8. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell T et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995; 274: 620–5.
9. 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.
10. 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.
11. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751–6.
12. Staessens J, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350: 757–64.
13. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А. Проблема выбора лекарственного препарата при лечении артериальной гипертонии. Кардиоваскуляр. тер. и профилактика 2004; 3 (1): 100–4.
14. Мешиковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека. 2003; 3: 103–4.
15. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолитцкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? Кардиоваскуляр. тер. и профилактика 2004; 4: 77–82.
16. Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993; 13: 359–68.