

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ

С.В. Недогода

Волгоградский государственный медицинский университет

Применение антагонистов кальция для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при операциях на сердце

С.В. Недогода

Волгоградский государственный медицинский университет

Рассматриваются результаты рандомизированных клинических исследований по применению антагонистов кальция (АК) с целью предупреждения периоперационных осложнений при аортокоронарном шунтировании и операциях на клапанах сердца. АК уменьшали риск развития периоперационных инфарктов и эпизодов обратимой ишемии миокарда. После ангиопластики коронарных артерий АК (в частности амлодипин) оказывают положительное влияние на частоту рестенозов и почти в 3 раза снижают число повторных ангиопластик и операций аортокоронарного шунтирования. Применение АК сопровождалось более частой необходимостью электростимуляции сердца без различий по подклассам. Отмечается также, что нимодипин может усиливать интраоперационную кровопотерю.

Делают вывод о том, что АК имеют весомую доказательную базу, позволяющую рекомендовать их применение у кардиохирургических пациентов.

Ключевые слова: антагонисты кальция, интраоперационные осложнения, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика.

РФК 2006; 3: 56–64

Application of calcium antagonists in prevention of cardiovascular complications during cardiac surgery

S.V. Nedogoda

Volgograd Medical State University

Results of randomized clinical trials on the usage of calcium antagonists (CA) in order to prevent perioperative complications during aortocoronary bypass procedure and operations on heart valves are analyzed. CA reduced the risk of perioperative myocardial infarctions and episodes of reversible myocardial ischemia. After angioplasty of coronary arteries CA (particularly amlodipine) show positive effects on restenosis incidence and reduce about 3 times a number of repeated angioplasty and aortocoronary bypass operations. The use of CA was accompanied by more often need in heart electro stimulation without any subclass differences. It is also registered that nimodipine can strengthen intraoperative blood loss.

It is concluded, that CA have significant evident base that allows recommending them to patients undertaken by cardiological surgery.

Key words: calcium antagonists, intraoperative complications, aortocoronary bypass, angioplasty.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 3: 56–64

Аортокоронарное шунтирование является одним из распространенных хирургических вмешательств на сердце [1], реально снижающих заболеваемость [2] и смертность [3] от ишемической болезни сердца (ИБС). Однако частота осложнений в периоперационном периоде (смерть, инфаркт миокарда, нейрокогнитивная дисфункция, острая почечная недостаточность) остается достаточно высокой.

Поскольку антагонисты кальция (АК) сочетают в себе доказанное антиангинальное и выраженное (в том числе и по данным рандомизированных клинических исследований – РКИ) антиатеросклеротическое действие, они потенциально могут рассматриваться как класс препаратов, способных уменьшить риск этих осложнений.

АК обеспечивают баланс между потребностью миокарда в кислороде и его снабжением через отрицательные хронотропный и инотропный эффекты, уменьшение постнагрузки и за счет расширения коронарных сосудов. Вазодилатация вследствие их применения предотвращает возможный спазм коронарных сосудов и развитие ишемии в послеопераци-

онном периоде [4]. АК уменьшают риск возникновения суправентрикулярных тахикардий [5] и мерцания предсердий, которые могут приводить к возникновению нейрокогнитивных нарушений [6] и увеличивать длительность госпитализации [7]. Наличие у АК нефропротективного действия (за счет уменьшения сосудистого сопротивления почечных сосудов и увеличения скорости клубочковой фильтрации) [8] также является важной составляющей их положительных эффектов у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование.

Несмотря на положительные эффекты, АК недостаточно широко используются при реабилитации больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство [9]. Можно лишь предположить, что это связано с «демонизацией» их негативных эффектов у больных с хронической сердечной недостаточностью (возможное отрицательное инотропное действие и усиление желудочковой дисфункции, увеличение смертности в нехирургических исследованиях [10] при применении короткодействующих форм и высоких доз нифедипина). Кроме этого, в немногочис-

ленных ретроспективных наблюдениях [9, 11, 12] АК не продемонстрировали выраженного положительного эффекта в периоперационном периоде.

Однако РКИ по применению АК в послеоперационном периоде, проведенные в последние годы, заставляют по-новому и более оптимистично оценить их роль и место в реабилитации больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство в связи с ИБС.

Прежде всего следует напомнить результаты последнего и самого крупного мета-анализа по этой проблеме (D.N.Wijeyesundera и соавт. [13]). Он был проведен в соответствии с требованиями к качеству отчетов по мета-анализу РКИ [14]. Анализировали эффекты АК (назначенных в предоперационном, интраоперационном или послеоперационном периодах в течение 48 ч) при коронарном шунтировании или операциях на клапанах сердца. В качестве конечных точек были взяты смерть, инфаркт миокарда (ИМ), ишемия, суправентрикулярные тахикардии или изменение клиренса креатинина. Периоперационный период был определен как период от даты операционного вмешательства до 30 дней послеоперационного периода. Ишемию диагностировали по отклонению сегмента ST на ЭКГ или путем регистрации соответствующих изменений на трансэзофагальной эхокардиограмме. К суправентрикулярным тахикардиям относили мерцание или трепетание предсердий и суправентрикулярную тахикардию. Диагноз ИМ ставили на основании общепризнанных критериев. В анализ не включали результаты, полученные у пациентов в возрасте моложе 18 лет или при наличии подтвержденной суправентрикулярной тахикардии до операции. Кроме того, АК не назначали в качестве дополнительной терапии.

Подбор исследований для анализа проводили с помощью системы MEDLINE (с 1996 по декабрь 2001 г.) по ключевым словам: блокаторы кальциевых каналов + послеоперационные осложнения, периоперационное лечение, интраоперационные осложнения. Также использовалась система EMBASE (с 1980 по декабрь 2001 г.) по ключевым словам: блокаторы кальциевых каналов + послеоперационные осложнения, послеоперационный, периоперационный и интраоперационный периоды, периоперационные осложнения. Затем были подобраны соответствующие по названиям статьи и обзоры литературы. Два рецензента (D.N.Wijeyesundera и W.S.Beattie), независимо друг от друга, оценили качество статей по шкале Jadad score [15]. Эта общепризнанная шкала позволяет оценить качество РКИ по адекватности системы рандомизации, наблюдения и достоверности «ослепленного» исследования. Минимальная оценка по данной шкале – 1 балл. Затем рецензенты независимо оценили исследования по следующим

критериям: характеристика пациентов, операционное вмешательство, лечение, смерть, ИМ, ишемия, суправентрикулярные тахикардии, клиренс креатинина, предшествующая терапия, синдром низкого сердечного выброса, необходимость назначения инотропных препаратов, электростимуляция сердца и кровопотеря. Четкое определение синдрома низкого сердечного выброса не использовали из-за отсутствия однозначного критерия этого состояния в литературе. По возможности АК сравнивали с эффектом плацебо или нитроглицерина.

Предварительный (первичный) анализ. Эффект лечения, основанный на дихотомических конечных точках, был определен как отношение с доверительным интервалом 95% (95%ДИ). Эффект лечения оценивали как среднее изменение в сравнении с исходным показателем. Использовали модель со случайными уровнями факторов и Q-тест для расчета общего и гетерогенного эффекта лечения. Для расчетов применяли программу Cochrane Collaborations, Oxford. Достоверность эффективности лечения определяли при $p < 0.05$ и < 0.01 .

Оценивали влияние АК на уровень смертности, ишемии миокарда, ИМ, СТА и послеоперационный клиренс креатинина. Также было изучено влияние АК на возможные отрицательные эффекты: снижение сердечного выброса, необходимость назначения инотропных средств, кардиостимуляции и риск кровопотери. Модель с фиксированными уровнями факторов была использована для сравнения побочных эффектов и предварительного использования препаратов.

Вторичный анализ. На этом этапе изучали отдельные подгруппы АК (дилтиазем, верапамил, ди-гидропиридины). Кроме того, АК целенаправленно сравнивали с нитроглицерином, который считается препаратом выбора для профилактики ишемии миокарда в послеоперационном периоде [16].

Анализ чувствительности. Выполнены несколько определений чувствительности для оценки надежности результатов. Мета-анализ данных был проведен повторно для исследований, показавших наибольший эффект лечения АК.

Результаты. Было проанализировано 41 исследование, с общим числом пациентов 3327 [17-57] (табл. 1). Качество РКИ по шкале Jadad было определено в среднем в 1 балл (из возможных 4 баллов). В одном из исследований оценивали эффект АК как дополнительного препарата [31]. Это было единственное исследование, в котором изучали эффект быстродействующего нифедипина. Результаты анализа представлены на рис. 1-4.

Смертность и кардиоваскулярные исходы. В 11 исследованиях у 1001 пациента наблюдались смертельные исходы с частотой 3,1%. АК не влияли на

Таблица 1. Исследования, включенные в анализ

Источник	Препараты из класса АК	Контрольный препарат	Длительность лечения	Количество пациентов	Шкала Jadad
Аортокоронарное шунтирование					
J. Amano и соавт. [17]	Дилтиазем (0,12 мг/кг/ч в/в)		Интраоперационно и 1 день после операции	23	1
I.A. Apostolidou и соавт. [18]	Никардипин (0,7-1,4 мкг/кг/мин в/в)	Нитроглицерин (0,5-1 мкг/кг/мин в/в)	1 день после операции	77	2
J. Babin-Ebell и соавт. [19]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Пропранолол	Интраоперационно и 3 дня после операции	70	2
M. Bertolissi и соавт. [20]	Нифедипин (0,24-0,59 мкг/кг/мин в/в)		Интраоперационно	20	2
P. Colson и соавт. [21]	Дилтиазем (0,12 мг/кг/ч в/в)	Плацебо	Интраоперационно	29	3
P. Combes et al. 1992 [22]	Никардипин (62-4 мг/ч в/в)	Нитропруссид (0,5-2 мкг/кг/мин в/в)	1 день после операции	16	1
D. David и соавт. [23]	Никардипин (2-4 мг/ч в/в)	Нитропруссид (0,5-6 мкг/кг/мин в/в)	1 день после операции	74	1
R. Davison и соавт. [24]	Верапамил (80 мг 4 р/д внутрь)	Плацебо	1-7 дней после операции	200	4
E. Donegani и соавт. [25]	Дилтиазем (0,03-0,12 мг/кг/ч в/в)		Интраоперационно и 2 дня после операции	40	1
A. Donmez и соавт. [26]	Нимодипин (1-15 мкг/кг/ч в/в)	Допамин (2 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно	50	1
J.Y. Dupuis и соавт. [27]	Нифедипин (0,2 мкг/кг/мин в/в)		4 ч после операции	63	3
V.A. Ferraris и соавт. [28]	Верапамил (80 мг 3 р/д внутрь)	Плацебо	7 дней после операции	113	4
W. Hannes и соавт. [29]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно и 1 день после операции	91	1
W. Hannes и соавт. [30]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно и 1 день после операции	64	2
G.L. Hicks и соавт. [31]	Нифедипин (10 мг 4 р/д п/я)		После операции	39	1
T. Hirnle и соавт. [32]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мг/ч в/в)	5 дней до и 1 день после операции	49	1
M. Keilich и соавт. [33]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мкг/кг /мин в/в)	Интраоперационно и после операции до выписки	211	2
C. Knothe и соавт. [34]	Нифедипин (0,25 мкг/кг/мин в/в)	Нитроглицерин (1,5 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно	45	1
J.J. Koolen и соавт. [35]	Никардипин (5 мкг/кг/мин в/в)	Плацебо	Интраоперационно	56	1
A. Lassnigg и соавт. [36]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно и 1 день после операции	49	4
J. Leslie и соавт. [37]	Исрадин (8,3-16,6 мкг/мин в/в)	Нитропруссид (25-50 мкг/мин в/в)	1 день после операции	178	3
V. Lischke и соавт. [38]	Дилтиазем (0,12 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно	55	1
R. Malhorta и соавт. [39]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно и 1 день после операции	71	2
H.J. Nathan и соавт. [40]	Нифедипин (0,67-1 мкг/кг/мин в/в)	Нитропруссид (0,5-8 мкг/кг/мин в/в)	1 день после операции	49	2
A. Petry et и соавт. [41]	Нифедипин (0,5 мкг/кг/мин в/в)	Нитроглицерин (3 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно	44	1
P.C. Ruegg и соавт. [42]	Исрадин (0,075-0,3 мкг/мин в/в)	Нитропруссид (0,5 мкг/кг/мин в/в)	3 ч после операции	198	3

Таблица 1. Продолжение

Источник	Препараты из класса АК	Контрольный препарат	Длительность лечения	Количество пациентов	Шкала Jadad
R. Seitelberger и соавт. [43]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мг/кг/мин в/в)	Интраоперационно и 1 день после операции	120	1
R. Seitelberger и соавт. [44]	Нифедипин (10 мкг/кг/мин в/в)	Нитроглицерин (1 мг/кг/мин в/в)	Интраоперационно и 1 день после операции	104	2
R. Seitelberger и соавт. [45]	Нифедипин (10 мкг/кг/мин в/в)	Нитроглицерин (1 мг/кг/мин в/в)	1 день после операции	50	2
O.M. Shapira и соавт. [46]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мг/кг/мин в/в)	Интраоперационно и после операции до выписки	161	1
E.E. Smith и соавт. [47]	Верапамил (40 мг 3 р/д внутрь)		1-8 дней после операции	91	2
H.B. Van Wezel и соавт. [48]	Никардипин (3 мг/кг/мин в/в)	Нитропруссид (1 мг/кг/мин в/в)	Интраоперационно	90	1
H.B. Van Wezel и соавт. [49]	Никардипин (3 мг/кг/мин в/в)	Нитропруссид (1 мг/кг/мин в/в)	Интраоперационно	80	1
Y.B. Van Wezel и соавт. [50]	Верапамил (0,6 мг/кг/ч в/в) Нифедипин (0,7 мкг/кг/мин в/в)	Нитроглицерин (0,7 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно	80	1
D.B. Williams и соавт. [51]	Верапамил (80 мг 3 р/д внутрь)	Плацебо	1-5 дней после операции	141	4
G. Zanardo и соавт. [52]	Дилтиазем (0,12 мг/кг/ч в/в)		Интраоперационно и 1 день после операции	23	1
Операции на клапанах					
C. Legault и соавт. [53]	Нимодипин (30 мг 4 р/д внутрь)	Плацебо	1-5 день после операции	149	4
A. Tschirkov и соавт. [54]	Дилтиазем (60 мг 3 р/д внутрь)		5 дней до операции	72	1
Смешанные операции					
W. Fang и соавт. [55]	Никардипин (20 мг 3 р/д внутрь)		7 дней до операции	21	1
M. Forsman и соавт. [56]	Нимодипин (0,5 мкг/кг/ч в/в)	Плацебо	Интраоперационно	35	3
A. Schoneberger и соавт. [57]	Верапамил (3 мг/ч в/в)	Пропафенон	После операции до выписки	136	1
в/в – внутривенно; р/д – раз в день; п/я – под язык					

смертность (относительный риск (ОР) 1,01; $p=1,0$) в гетерогенных группах пациентов (см. рис. 1). В исследовании по изучению нимодипина [53] было показано, что смертность увеличилась в основном из-за кровотечений. После исключения исследований по нимодипину [53,56] ОР для смерти составил 0,66 (95% ДИ=0,26-1,70; $p=0,4$).

В 22 исследованиях (см. рис. 2) ИМ наблюдали в 4,7% случаев среди 1853 пациентов. АК значительно уменьшали риск ИМ (ОР=0,58; 95%ДИ=0,37-0,91; $p=0,02$) при отсутствии значительной гетерогенности в группах (χ^2 распределение=7,56; $p=1,0$). Анализ препаратов по группам показал, что дилтиазем (ОР=0,55; 95%ДИ=0,26-1,20, $p=0,13$) и дигидропиридины (ОР=0,46; 95%ДИ=0,22-0,96; $p=0,04$) уменьшали риск ИМ в большей степени,

чем верапамил (ОР=0,83; 95%ДИ=0,35-1,98; $p=0,7$). Последующий анализ исследований, трактованных ИМ как появление выраженного зубца Q и/или повышение уровня креатинкиназы [19, 25, 27, 29, 32, 35, 38, 43-48], показал уменьшение частоты ИМ в периоперационный период (ОР=0,49; 95%ДИ=0,28-0,86; $p=0,01$).

В 20 исследованиях анализировали появление ишемии миокарда. Она составила 17,1% у 1522 пациентов. АК значительно уменьшали частоту ишемии (ОР=0,53; 95%ДИ=0,39-0,72; $p<0,001$) без значительной вариабельности по подклассам препаратов (χ^2 распределение=16,62; $p=0,62$). Анализ по подклассам препаратов показал, что дилтиазем (ОР=0,60; 95%ДИ=0,35-1,05; $p=0,07$) и дигидропиридины (ОР=0,47; 95%ДИ=0,32-0,71; $p<0,001$)

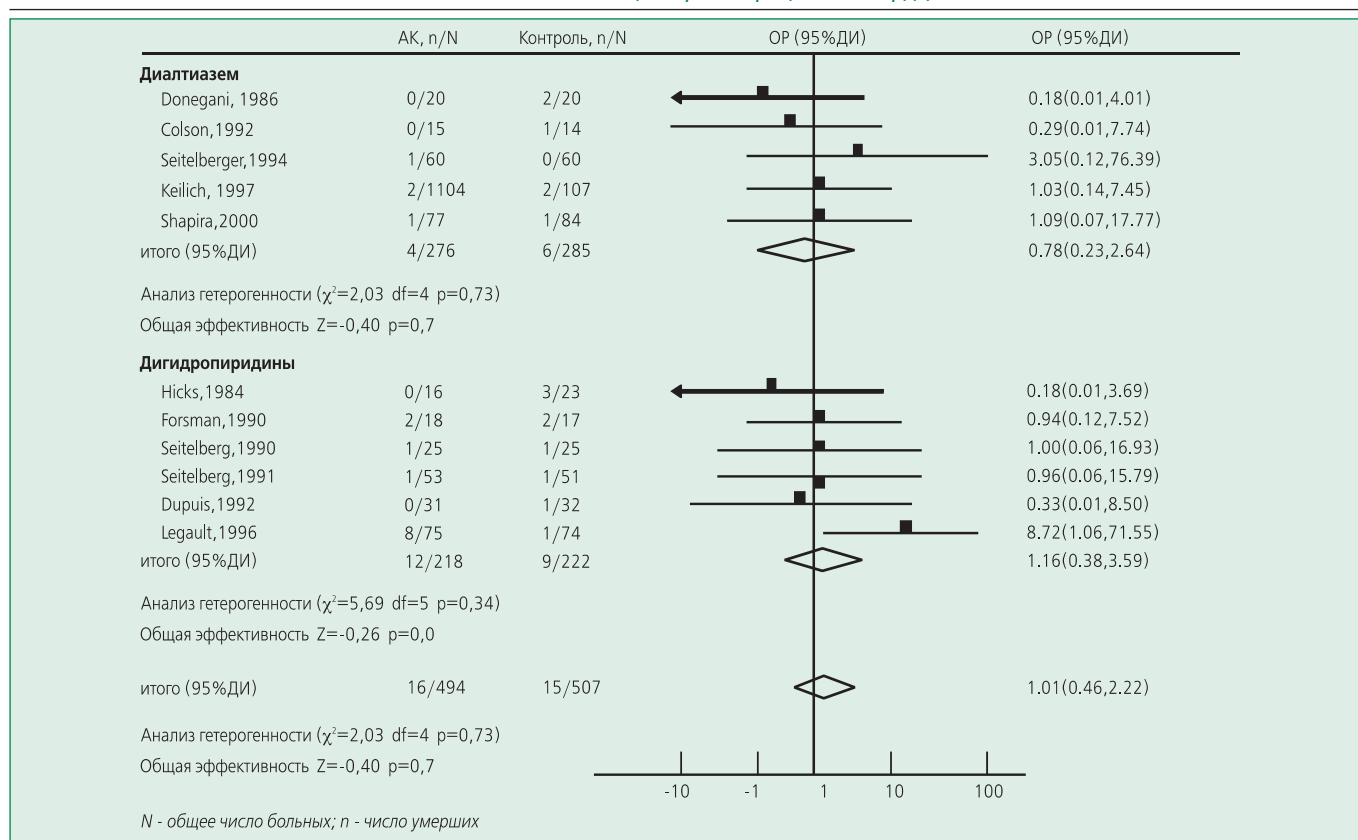


Рис. 1. Влияние АК на смертность в периоперационном периоде (по данным различных РКИ).

уменьшали ишемию в периоперационный период (см. рис. 3).

В 15 исследованиях (см. рис. 4) было проанализировано число суправентрикулярных тахикардий (СВТА). Оно составило 17,3% у 1756 пациентов. Общий эффект АК на ее появление был незначительным (ОР=0,73; 95%ДИ=0,48-1,12; p=0,15). Однако результаты Q-теста значительно различались по подклассам препаратов. Так, дигидропиридины и недигидропиридины оказывали противоположный эффект на СВТА. Недигидропиридиновые АК значительно уменьшили частоту СВТА (ОР=0,62; 95%ДИ=0,41-0,93; p=0,02), в то время как дигидропиридины незначимо увеличили ее (ОР=2,69; 95%ДИ=0,57-12,64). Было показано, что диалтиазем (ОР=0,54; 95%ДИ=0,28-1,04) и верапамил (ОР=0,69; 95%ДИ=0,42-1,15) в одинаковой степени снижали частоту развития СВТА.

Влияние на функцию почек. В 5 исследованиях [17, 20, 26, 41, 52], включавших 161 пациента, оценивали влияние АК на клиренс креатинина. АК незначительно увеличивали клиренс креатинина в послеоперационном периоде (увеличение на 7,65 мл/мин; 95%ДИ=4,21-19,51 мл/мин; p=0,2). При этом были выявлены различия во влиянии разных препаратов изучаемого класса на клиренс креатинина (различия по критерию $\chi^2=19,63$; p=0,0006). Эти данные показали, что АК значительно улучшали клиренс креатинина

в послеоперационном периоде, если он был < 95 мл/мин (увеличение на 13,12 мл/мин; 95%ДИ=9,16-17,07; p<0,001), без различий по подклассам (различия по критерию $\chi^2=1,30$; p=0,52). Было отмечено, что АК незначительно ухудшали функцию почек после операции, если перед хирургическим вмешательством клиренс креатинина был >95 мл/мин (уменьшение клиренса на 5,03 мл/мин; 95%ДИ=-12,38-2,33; p=0,18), без различий по подклассам (различия по критерию $\chi^2=0,20$; p=0,66).

Вторичный анализ. По сравнению с нитроглицерином АК уменьшали частоту ИМ (ОР=0,51; 95%ДИ=0,25-1,06; p=0,07), ишемии (ОР=0,65; 95%ДИ=0,39-1,09; p=0,10) и СВТА (ОР=0,52; 95%ДИ=0,26-1,14; p=0,10). Различий между подклассами АК по влиянию на частоту ИМ (различия по критерию $\chi^2=2,23$; p=0,95) и ишемию (различия по критерию $\chi^2=10,48$; p=0,23) не выявлено. В то же время были выявлены различия по частоте СВТА ($\chi^2=14,62$; p=0,012). По сравнению с нитроглицерином АК не увеличивали смертность (ОР=1,18; 95%ДИ=0,37-3,79; p=0,8).

Было обнаружено, что у пациентов после коронарного шунтирования АК уменьшали смертность (ОР=0,66; 95%ДИ=0,26-1,70; p=0,4), частоту ИМ (ОР=0,58; 95%ДИ=0,37-0,91; p=0,02), ишемии (ОР=0,53; 95%ДИ=0,39-0,73; p<0,001) и СВТА (ОР=0,76; 95%ДИ 0,48-1,21; p=0,3). Не было вы-

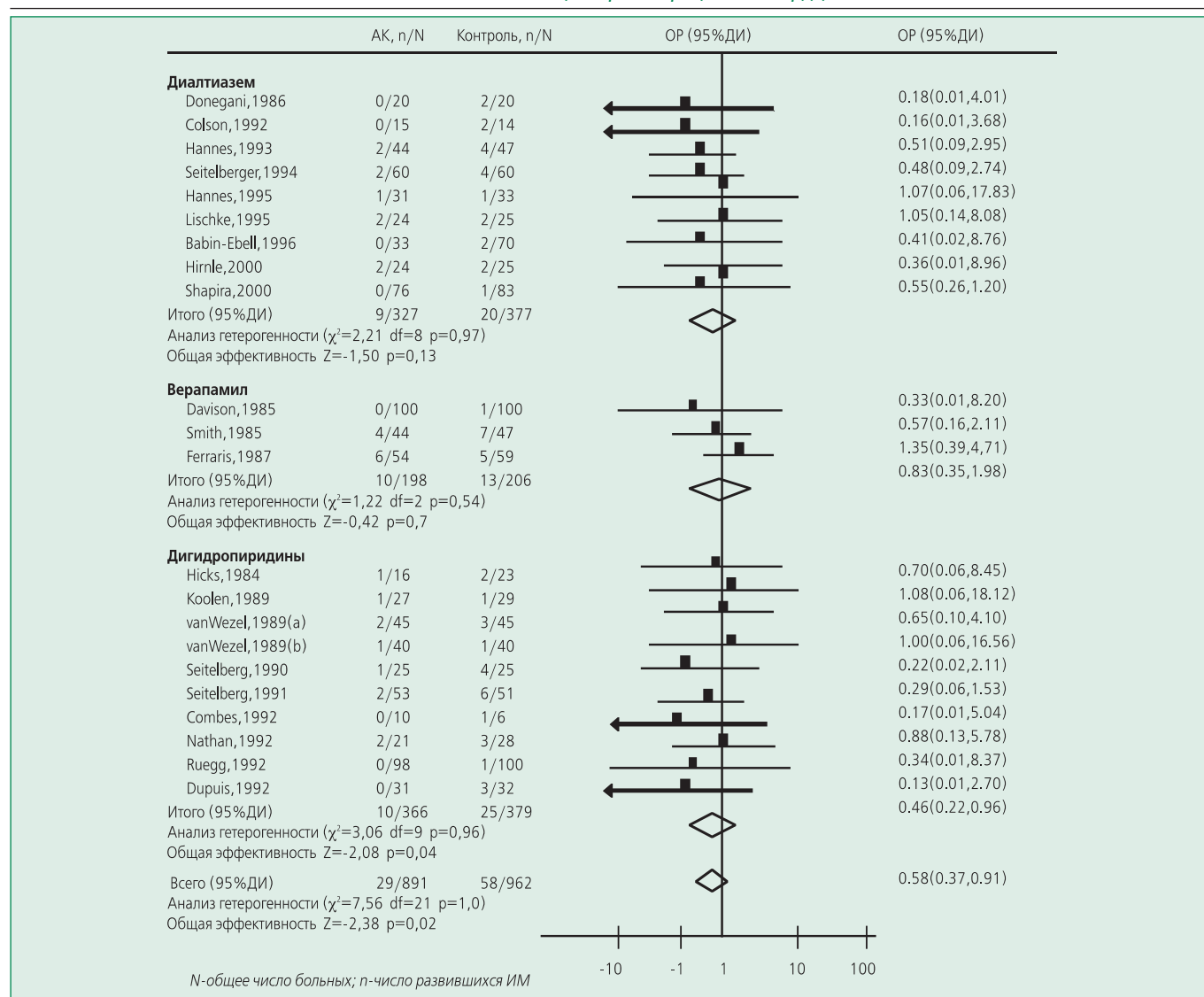


Рис. 2. Влияние АК на частоту ИМ в периоперационном периоде (по данным различных РКИ).

явлено гетерогенности подклассов АК по влиянию на смертность (различия по критерию $\chi^2=3,17$; $p=0,92$), частоту ИМ (различия по критерию $\chi^2=7,56$; $p=1,0$), ишемию (различия по критерию $\chi^2=16,17$; $p=0,58$) и СВТА (различия по критерию $\chi^2=31,07$; $p=0,0033$).

Таким образом, данные первого мета-анализа показали, что АК уменьшали риск развития ИМ и ишемии миокарда в операционном и послеоперационном периодах при операциях на сердце.

Нежелательные события. В 3 исследованиях был отмечен синдром низкого сердечного выброса [21, 46, 54]. Достоверных различий между контрольной группой и пациентами, принимавшими АК, выявлено не было (ОР=1,01; 95%ДИ=0,25-4,11; $p=1,0$) без различий по подклассам (различия по критерию $\chi^2=2,28$; $p=0,32$). В 11 исследованиях был выявлен инотропный эффект [19, 21, 25, 27, 36, 40, 43, 46, 50, 52, 54]. В 3 исследованиях была проведена электростимуляция сердца после операции

[46, 50, 54]. Применение АК сопровождалось более частой необходимостью электростимуляции сердца (ОР=6,57; 95%ДИ=3,54-12,18; $p<0,001$) без значительной гетерогенности по подклассам (различия по критерию $\chi^2=0,50$; $p=0,78$).

В 3 исследованиях изучали кровопотерю в послеоперационном периоде [22, 23, 39]. Различия в группе активной терапии и контрольной группе были недостоверными (различия составили -0,47 мл; $p=1,0$ без различий по подклассам (различия по критерию $\chi^2=1,70$; $p=0,43$). Исследование по нимодипину [53] показало, что значительное кровотечение, определяемое как кровопотеря >10 Ед крови во время операции или дренаж из грудной клетки более 2400 мл в течение 24 ч, было больше в группе пациентов, принимавших нимодипин (ОР=3,64; $p=0,04$).

Представляет интерес возможность применения АК не только для профилактики операционных осложнений в кардиохирургии, но и их целенаправленное использование для снижения числа рестено-

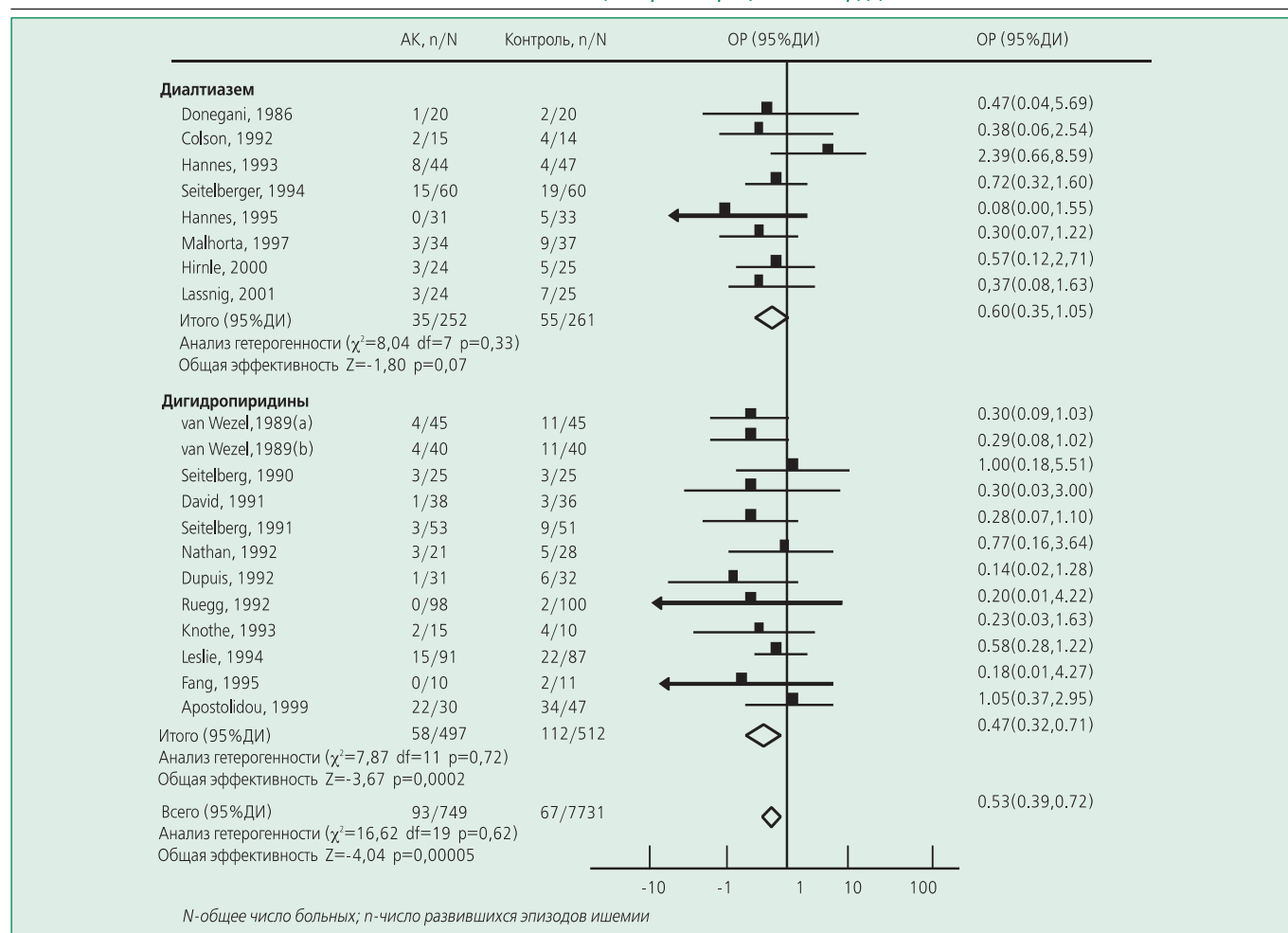


Рис. 3. Влияние АК на частоту ишемии миокарда в периоперационном периоде (по данным различных РКИ).

зов после ангиопластики. Мета-анализ РКИ по влиянию АК на частоту ангиографического рестеноза, проведенный W.B. Hillegass и соавт. [58], показал, что АК примерно на 30% уменьшают их частоту (ОР=0,68; 95%ДИ=0,49-0,94; $p=0,03$) по сравнению с контрольной группой больных.

Вехой в этом направлении стало двойное слепое плацебоконтролируемое исследование **Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES)** [59]. За 2 нед до операции на коронарных артериях больные со стабильной стенокардией рандомизированно получали амлодипин в дозе 10 мг в день (318 больных) или плацебо (317 больных). Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика произведена у 585 больных. Общая длительность наблюдения после операции составила 4 мес. Первичной конечной точкой было уменьшение минимального диаметра просвета коронарной артерии, измеренного методом количественной ангиографии (произведена у 451 больного). Клиническими конечными точками были смерть, ИМ, коронарное шунтирование и повторная ангиопластика.

При терапии амлодипином наблюдалась тенденция к снижению общей смертности, числа инфарктов

миокарда, аортокоронарного шунтирования и конечных ангиографических точек (табл. 2,3). Однако указанные изменения были статистически недостоверными, что можно объяснить как короткой продолжительностью исследования, так и небольшим количеством пациентов в группах. В то же время прием амлодипина достоверно снижал число повторных ангиопластик и суммарной конечной точки соответственно на 56 и 35%. В группе больных, перенесших ангиопластику, было отмечено снижение случаев аортокоронарного шунтирования при назначении амлодипина почти в 3 раза.

Таким образом, менее чем полугодовая терапия амлодипином оказывает положительное влияние на частоту рестенозов и достоверно улучшает прогноз заболевания после ангиопластики.

Представленные результаты мета-анализов и РКИ позволяют рассматривать антагонисты кальция, и прежде всего амлодипин, как препараты, имеющие одну из наиболее весомых доказательных баз для применения у кардиохирургических пациентов.

Появление качественных недорогих генерических препаратов амлодипина делает данное лечение экономически доступным большинству больных. При-

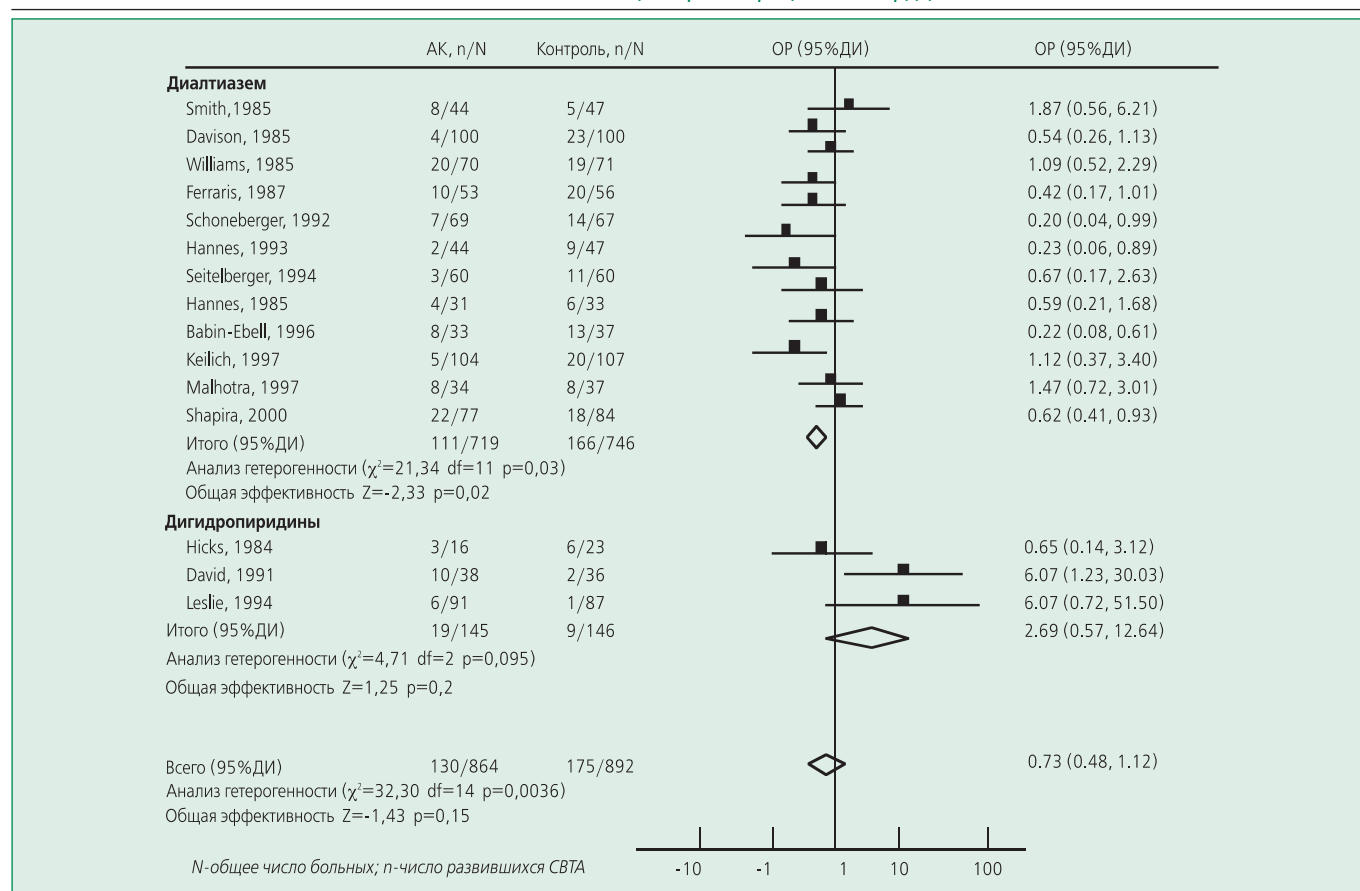


Рис. 4. Влияние АК на частоту СВТА в периоперационном периоде (по данным различных РКИ).

мером такого препарата является Кардилопин компании «Эгис». Терапевтическая эквивалентность Кардилопина оригинальному препарату подтверждена в рандомизированном перекрестном двойном слепом исследовании. Оба препарата не отличались по выраженности антигипертензивного эффекта и переносимости [60]. В другом исследовании показана полная эквивалентность действия Кардилопина и оригинального амлодипина в уменьшении гипертрофии левого желудочка и в улучшении мозгового кровотока [61]. Полученные данные позволяют предположить схожесть отдаленных результатов лечения этими препаратами.

Таблица 3. Влияние амлодипина на ангиографические конечные точки у больных после коронарной ангиопластики в исследовании CAPARES

	Минимальный диаметр просвета коронарных артерий, мм	
	амлодипин n=236	плацебо n=215
Исходно	0,92	0,92
После ангиопластики	1,82	1,79
Через 4 мес после ангиопластики	1,52	1,50

Таблица 2. Влияние амлодипина на частоту клинических конечных точек у больных после коронарной ангиопластики в исследовании CAPARES

Клинические конечные точки	Все рандомизированные больные			Все больные, перенесшие ангиопластику		
	амлодипин n=318	плацебо n=317	p	амлодипин n=291	плацебо n=294	p
Смерть	1	2	нд	1	1	нд
ИМ	8	11	нд	5	11	нд
Аортокоронарное шунтирование	14	18	нд	5	13	0,06
Повторная ангиопластика	10	23	0,02	9	23	0,01
Суммарная конечная точка	30	46	0,049	20	40	0,007
нд – различие недостоверно						

Литература

- American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2001.
- The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. *JAMA* 1997;277:715-21.
- Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
- Sarabu MR, McClung JA, Fass A, Reed GE. Early postoperative spasm in left internal mammary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1987;44:199-200.
- Talajic M, Papadatos D, Villemaire C, Nayeypour M, Nattel S. Antiarrhythmic actions of diltiazem during experimental atrioventricular reentrant tachycardias: importance of use-dependent calcium channel-blocking properties. *Circulation* 1990;81:334-42.
- Stanley TO, Mackensen GB, Grocott HP, et al. The impact of postoperative atrial fibrillation on neurocognitive outcome after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2002;94:290-5.
- Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. *JAMA* 1996;276:300-6.
- Fisher M, Grotta J. New uses for calcium channel blockers: therapeutic implications. *Drugs* 1993;46:961-75.
- Weightman WM, Gibbs NM, Sheminant MR, Whitford EG, Ma-hon BD, Newman MA. Drug therapy before coronary artery surgery: nitrates are independent predictors of mortality and beta-adrenergic blockers predict survival. *Anesth Analg* 1999;88:286-91.
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31.
- Slogoff S, Keats AS. Does chronic treatment with calcium entry blocking drugs reduce perioperative myocardial ischemia? *Anesthesiology* 1988;68:676-80.
- Chung F, Houston PL, Cheng D, et al. Calcium channel blockade does not offer adequate protection from perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1988;69:343-7.
- Wijeyesundera DN, Beattie WS, Rao V, et al. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery. *JACC* 2003; 41:1496-05.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports on meta-analyses of randomised controlled trials: the QUO ROM statement. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Shapira OM, Xu A, Vita JA, et al. Nitroglycerin is superior to diltiazem as a coronary bypass conduit vasodilator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:906-11.
- Amano J, Suzuki A, Sunamori M, Tofukuji M. Effect of calcium antagonist diltiazem on renal function in open heart surgery. *Chest* 1995;107:1260-5.
- Apostolidou IA, Despotis GJ, Hogue CW Jr., et al. Antischematic effects of nicardipine and nitroglycerin after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67:417-22.
- Babin-Ebell J, Keith PR, Elert O. Efficacy and safety of low-dose propranolol versus diltiazem in the prophylaxis of supraventricular tachyarrhythmia after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:412-6.
- Bertolissi M, Antonucci F, De Monte A, Padovani R, Giordano F. Effects on renal function of a continuous infusion of nifedipine during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vase Anesth* 1996;10:238-42.
- Colson P, Medioni P, Saussine M, et al. Hemodynamic effect of calcium channel blockade during anesthesia for coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vase Anesth* 1992;6:424-8.
- Combes P, Durand M. Comparison of nicardipine and sodium nitroprusside in the treatment of hypertension after coronary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1992;43:113-9.
- David D, Dubois C, Loria Y. Comparison of nicardipine and sodium nitroprusside in the treatment of paroxysmal hypertension following aortocoronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vase Anesth* 1991;5:357-61.
- Davison R, Hartz R, Kaplan K, Parker M, Feiereisel P, Michaelis L. Prophylaxis of supraventricular tachyarrhythmia after coronary bypass surgery with oral verapamil: a randomized, double-blind trial. *Ann Thorac Surg* 1985;39:336-9.
- Donegani E, Costa P, De Paulis R, et al. Myocardial protection by perioperative diltiazem drip: a clinical evaluation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1986;34:168-71.
- Donmez A, Ergun F, Kayhan Z, Tasdelen A, Dogan S. Verapamil and nimodipine do not improve renal function during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Ital* 1998;49:173-7.
- Dupuis JY, Nathan HJ, Laganier S. Intravenous nifedipine for prevention of myocardial ischemia after coronary revascularization. *Can J Anaesth* 1992;39:1012-22.
- Ferraris VA, Ferraris SP, Gilliam H, Berry W. Verapamil prophylaxis for postoperative atrial dysrhythmias: a prospective, randomized, double-blind study using drug level monitoring. *Ann Thorac Surg* 1987;43:530-3.
- Hannes W, Fasol R, Zajonc H, et al. Diltiazem provides anti-ischemic and anti-arrhythmic protection in patients undergoing coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:239-45.
- Hannes W, Seitelberger R, Christoph M, et al. Effect of perioperative diltiazem on myocardial ischemia and function in patients receiving mammary artery grafts. *Eur Heart J* 1995;16:87-93.
- Hicks GL Jr., Salley RK, DeWeese JA. Calcium channel blockers: an intraoperative and postoperative trial in women. *Ann Thorac Surg* 1984;37:319-23.
- Hirnl T, Stachurski A, Negrusz-Kawecka M, Halawa B, Bross T. Myocardial protection during coronary artery by-pass surgery with nitroglycerin or diltiazem. *Kardiologia Pol* 2000;52:277-84.
- Keilich M, Kulinna C, Seitelberger R, Fasol R. Postoperative follow-up of coronary artery bypass patients receiving calcium antagonist diltiazem. *Int J Angiol* 1997;6:8-12.
- Knothe C, Boldt J, Zickmann B, et al. Cardiac protection in heart surgery interventions by preventive drug administration before extracorporeal circulation: studies with troponin T as a parameter for perioperative myocardial damage. *Herz* 1993; 18:379-86.
- Koolen JJ, van Wezel HB, Visser C A, et al. Nicardipine for preservation of myocardial metabolism and function in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1989;71:508-18.
- Lassnigg A, Wutte M, Grubhofer G, et al. Diltiazem versus nitroglycerin for myocardial protection following coronary artery bypass grafting as assessed by dobutamine stress echocardiography. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:439-45.
- Leslie J, Brister N, Levy JH, et al. Treatment of postoperative hypertension after coronary artery bypass surgery: double-blind comparison of intravenous isradipine and sodium nitroprusside. *Circulation* 1994;90 Suppl 11:11256-61.
- Lischke V, Probst S, Behne M, Dietrich HA. Prevention of myocardial ischemia: study following aortocoronary bypass operation with the calcium antagonist diltiazem. *Anaesthesist* 1995;44:92-100.
- Malhotra R, Mishra M, Kler TS, Kohli UM, Mehta Y, Trehan N. Cardioprotective effects of diltiazem infusion in the perioperative period. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:420-7.
- Nathan HJ, Laganier S, Dube L, et al. Intravenous nifedipine to treat hypertension after coronary artery revascularization surgery: a comparison with sodium nitroprusside. *Anesth Analg* 1992;74:809-17.
- Petry A, Wulf H, Blomer U, Wawersik J. Nifedipine versus nitroglycerin in aortocoronary bypass surgery: the effect on hemodynamics, kidney function and homologous blood requirement. *Anaesthesist* 1992;41:39-46.
- Ruegg PC, David D, Loria Y. Isradipine for the treatment of hypertension following coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial versus sodium nitroprusside. *Eur J Anaesthesiol* 1992;9:293-305.
- Seitelberger R, Hannes W, Gleichauf M, et al. Effects of diltiazem on perioperative ischemia, arrhythmias, and myocardial function in patients undergoing elective coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:811-21.
- Seitelberger R, Zwolfer W, Huber S, et al. Nifedipine reduces the incidence of myocardial infarction and transient ischemia in patients undergoing coronary bypass grafting. *Circulation* 1991;83:460-8.
- Seitelberger R, Zwolfer W, Binder TM, et al. Infusion of nifedipine after coronary artery bypass grafting decreases the incidence of early postoperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1990;49:61-7.
- Shapira OM, Alkon JD, Macron DS, et al. Nitroglycerin is preferable to diltiazem for prevention of coronary bypass conduit spasm. *Ann Thorac Surg* 2000;70:883-8.
- Smith EE, Shore DF, Monro JL, Ross JK. Oral verapamil tails to prevent supraventricular tachycardia following coronary artery surgery. *Int J Cardiol* 1985;9:37-44.
- van Wezel HB, Koolep JJ, Visser C A, et al. The efficacy of nicardipine and nitroprusside in preventing poststernotomy hypertension. *J Cardiothorac Anesth* 1989;3:700-6.
- van Wezel HB, Koolen JJ, Visser CA, et al. Antihypertensive and antischematic effects of nicardipine and nitroprusside in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1989;64:22H-7H.
- van Wezel HB, Bovill JG, Schuller J, Gielen J, Hoeneveld ML. Comparison of nitroglycerine, verapamil and nifedipine in the management of arterial pressure during coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 1986;58:267-73.
- Williams DB, Misbach GA, Kruse AP, Ivey TD. Oral verapamil for prophylaxis of supraventricular tachycardia after myocardial revascularization. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1985;90:592-6.
- Zanardo G, Michielon P, Rosi P, et al. Effects of a continuous diltiazem infusion on renal function during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vase Anesth* 1993;7:711-6.
- Legault C, Furbcrgh CD, Wagenknecht LE, et al. Nimodipine neuroprotection in cardiac valve replacement: report of an early terminated trial. *Stroke* 1996;27:593-8.
- Tschirkov A, Mishev B, Natschev G, Petkov R, Alexandro V, Jurukova Z. Perioperative myocardial protection with the calcium antagonist diltiazem. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:225-35.
- Fang W, Mao L. Pretreatment with nicardipine against myocardial damage in hypothermic extracorporeal circulation. *Acta Acad Med Shanghai* 1995;22:359-62.
- Forsman M, Olsnes BT, Semb G, Steen PA. Effects of nimodipine on cerebral blood flow and neuropsychological outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1990;65:514-20.
- Schoneberger A, Raschka C, Reifart N, Hoffmann S, Satter P. A comparative study of verapamil and propafenone in the prophylaxis of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Herz Kreislauf* 1992;24:94-7.
- Hilleagass W.B., Ohman E.M., Leimberger J.D., Califf R.M. A meta-analysis of randomized trials of calcium antagonists to reduce restenosis after coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73(12): 835-9.
- Jorgensen B., Simonsen S., Endersen K., et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J.Am.Coll.Cardiol.* 2000; 35:592-9.
- Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Дмитриева Н.А. и др. Российский кардиологический журнал; 2004;4:53-57.
- Маркова Л.И., Радзевич А.Э., Моргул Г.Д. Российский кардиологический журнал; 2005;4:63-67.