

Применение антагонистов кальция в поликлинической практике

 М.В. Соловьева, И.Т. Москаленко

Кафедра поликлинической терапии Московского факультета РГМУ

Антагонисты кальция (АК) — класс препаратов, широко применяющийся в клинической практике уже почти полвека. Первый представитель этого класса — верапамил — был синтезирован в 1961 г., через 8 лет появился нифедипин, а в начале 1970-х годов — дилтиазем. В рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов АК остаются в числе основных средств для лечения **артериальной гипертензии (АГ)**.

Однако история использования АК была не слишком гладкой. В середине 1990-х годов появились публикации Furberg et al. с данными о том, что короткодействующие формы нифедипина в высоких дозах могут увеличивать смертность у больных **ишемической болезнью сердца (ИБС)**. Был сделан вывод о том, что АК уступают по безопасности другим препаратам для лечения АГ и не могут использоваться в качестве препаратов первой линии. Крупные контролируемые клинические исследования последних лет доказали безопасность применения АК новых поколений, которые оказывают более длительное действие и не создают значительных перепадов концентрации в крови.

Препараты этой группы очень разнородны. Принято разделять весь класс АК на три подгруппы — производные дигидропиридина, фенилалкиламина и бензотиазепина (две последние подгруппы называют также “брадикардитическими” АК, так как они уменьшают частоту сердечных сокращений в отличие от представителей первой

подгруппы, которые могут ее увеличивать). Тем не менее **механизм действия** у всех АК один — они ограничивают поступление в клетку ионов кальция через медленные кальциевые каналы. В результате этого воздействия достигаются **следующие эффекты** (их выраженность у отдельных представителей каждой из трех групп значительно варьирует):

- снижается тонус гладкомышечных клеток периферических и коронарных артерий (при этом коронарные артерии расширяются, особенно крупные артерии и интактные сегменты частично стенозированных сосудов);
- снижается повышенное артериальное давление (АД) за счет снижения тонуса гладкой мускулатуры артериол (тем самым уменьшается повышенное периферическое сосудистое сопротивление);
- уменьшается нагрузка на миокард (уменьшается его потребность в кислороде за счет снижения постнагрузки);
- снижается частота сердечных сокращений (при использовании “брадикардитических” АК);
- уменьшается агрегация тромбоцитов;
- предотвращается развитие новых атеросклеротических поражений в коронарных артериях.

АК по способности снижать АД не уступают другим классам гипотензивных препаратов — диуретикам, β -блокаторам, ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, поэтому АК во всем мире широко используются при АГ в качестве препаратов первой линии. АК обладают отчетли-

Классификация антагонистов кальция

Поколение	дигидропиридина	Производные	
		фенилалкиламина	недигидропиридиновые бензотиазепина
I	Нифедипин	Верапамил	Дилтиазем
IIa (модифицированного высвобождения)	Нифедипин SR, GITS, XL Фелодипин ER Исрадипин ER Никардипин SR	Верапамил SR	Дилтиазем SR
IIb	Фелодипин Никардипин Исрадипин Нисолдипин Нитрендипин		
III	Амлодипин Лацидипин		

Обозначения: ER, SR, XL – формы с замедленным высвобождением; GITS – гастроинтестинальная терапевтическая система.

вым антиишемическим влиянием на миокард и поэтому используются как антиангинальные препараты при лечении стабильной стенокардии напряжения, а также спонтанной стенокардии. АК уменьшают выраженность ишемии миокарда во время физической нагрузки и препятствуют появлению приступов стенокардии. “Брадикардитические” АК (верапамил и дилтиазем) используются также как антиаритмические препараты (преимущественно при суправентрикулярных нарушениях ритма) и при гипертрофической кардиомиопатии.

Существуют различные классификации АК, из которых наиболее широко применяется **классификация по химической структуре и продолжительности действия** (таблица).

К I поколению АК относятся нифедипин, верапамил и дилтиазем. Эти три основных представителя АК кардинально отличаются по химическому строению и фармакологическому действию. Верапамил и дилтиазем обладают отрицательным инотропным и хронотропным эффектом, уменьшая частоту сердечных сокращений. Нифедипин не обладает прямым отрицательным инотропным действием, но вызывает выраженную

вазодилатацию и снижение АД. Применение короткодействующих форм нифедипина может вызывать рефлекторную тахикардию за счет выраженной вазодилатации и активации симпатической нервной системы. Особенностью препаратов I поколения служит малая продолжительность действия, требующая многократного их приема в течение суток. Это не только создает неудобства при длительной терапии и снижает комплайнс, но и вызывает резкие перепады концентрации препарата в крови, в результате чего повышается риск развития инсульта или инфаркта миокарда.

АК II поколения отличаются от препаратов I поколения улучшенными фармакокинетическими свойствами и большей безопасностью. Они представлены лекарственными формами пролонгированного действия нифедипина, верапамила и дилтиазема, а также новыми веществами. К представителям **III поколения** АК относят амлодипин и лацидипин.

По длительности действия АК можно разделить на препараты:

- короткого действия (6–8 ч) – нифедипин, верапамил, дилтиазем;

- средней продолжительности действия (8–18 ч) — исрадипин, фелодипин;
- длительного действия (24 ч) — нитрендипин, ретардные формы верапамила, дилтиазема и фелодипина, нифедипин GITS;
- сверхдлительного действия (24–36 ч) — амлодипин.

У каждого из АК имеются свои особенности. **Нифедипин** всасывается и начинает действовать быстро, что и позволило в течение многих лет применять его при гипертоническом кризе. Однако быстрое повышение концентрации препарата в крови может приводить к избыточной вазодилатации, что повышает тонус симпатической нервной системы и вызывает нежелательную тахикардию. Короткодействующие лекарственные формы нифедипина не обеспечивают постоянной концентрации препарата в крови — возможны резкие ее перепады, что также способствует активации симпатического тонуса и может повышать риск развития инсульта или инфаркта миокарда.

Предотвратить резкие перепады концентрации нифедипина в крови можно с помощью препаратов модифицированного высвобождения. Так, в препарате **Осмо-Адалат** высвобождение нифедипина из таблетки происходит через специальную мембрану по осмотическому градиенту, что обеспечивает стабильную концентрацию препарата в плазме крови и стойкий и мягкий гипотензивный эффект. Скорость высвобождения нифедипина из таблетки не зависит от моторики и pH среды желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поэтому увеличение концентрации препарата происходит постепенно, и повышения тонуса симпатической нервной системы практически не наблюдается. Это приводит не только к сокращению риска нежелательных действий, но и к проявлению дополнительных негипотензивных положительных эффектов препарата.

Одним из требований к терапии АГ является поддержание стабильного гипотензивного эффекта в течение суток. Для этого необходимо использовать пролонгированные препараты, определяя кратность приема с учетом длительности их действия. Например, нифедипин ретард в дозе 20 мг следует принимать 2 раза в сутки, тогда как Осмо-Адалат, который в течение 24 ч поддерживает постоянную концентрацию нифедипина в крови, можно принимать только 1 раз в сутки. Даже при приеме Осмо-Адалата утром его действие “перекрывает” ранние утренние часы следующего дня, наиболее уязвимые в отношении сердечно-сосудистых осложнений.

Многочисленные положительные эффекты АК объясняют их широкое применение в лечении АГ. Рассмотрим их на примере Осмо-Адалата (нифедипина GITS) — оригинального представителя класса АК, применение которого имеет серьезную доказательную базу (исследования ACTION, ENCORE, INSIGHT, ADVANCE-Combi). В этих исследованиях, помимо гипотензивного действия, доказаны следующие **дополнительные положительные эффекты Осмо-Адалата**:

- уменьшение частоты ангинозных приступов, увеличение толерантности к физическим нагрузкам у больных стабильной стенокардией напряжения, эффективность при вазоспастической стенокардии и “микрососудистой” стенокардии;
- способность вызывать обратное развитие гипертрофии миокарда (препятствует повышению индекса толщины интимы—медии, что отражает замедление ремоделирования сердца и сосудов, приводящего к формированию осложнений АГ);
- улучшение эластических свойств аорты и ее ветвей (в том числе за счет более выраженного влияния на уровень систолического АД, что позволяет использовать препарат при изолированной систоличе-

ской АГ), замедление развития кальциноза коронарных артерий;

- антиатерогенные свойства — замедление прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий;
- высокая эффективность у пожилых больных и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений;
- нефропротективное действие, уменьшение выраженности протеинурии;
- отсутствие негативного влияния на электролитный баланс;
- метаболическая нейтральность — не ухудшает течение сахарного диабета и не провоцирует развитие новых случаев сахарного диабета у пациентов, длительно получающих Осмо-Адалат; не вызывает гиперурикемию и не повышает риск заболевания подагрой;
- не ухудшает бронхиальную проходимость и периферическое кровообращение, поэтому показан пациентам с хроническими обструктивными заболеваниями легких и поражением периферических артерий.

Исходя из этого в международных рекомендациях по лечению АГ приводятся **клинические ситуации, когда применение АК наиболее предпочтительно:**

- ИБС (стенокардия напряжения и вазоспастическая стенокардия);
- изолированная систолическая АГ;
- атеросклероз сонных артерий с цереброваскулярной недостаточностью;
- суправентрикулярные нарушения ритма (верапамил и дилтиазем);
- хронические обструктивные заболевания легких;
- сопутствующие заболевания периферических артерий;
- АГ у пациентов пожилого возраста;
- заболевания почек, хроническая почечная недостаточность;
- сахарный диабет с диабетической нефропатией.

Противопоказаниями к применению АК являются: для дигидропиридиновых АК — выраженный аортальный стеноз, кардиогенный шок, выраженная гипотония (особенно на фоне гиповолемии), для недигидропиридиновых АК — систолическая дисфункция левого желудочка, синдром слабости синусового узла и атриовентрикулярная блокада II—III степени. Относительными противопоказаниями к назначению дигидропиридиновых АК служат тахикардия, острый инфаркт миокарда с левожелудочковой недостаточностью, декомпенсированная застойная сердечная недостаточность.

Нежелательные эффекты АК встречаются у 3—8% больных. Эффекты, связанные с вазодилатацией, — периферические отеки, головная боль, “приливы” — чаще встречаются при использовании короткодействующих дигидропиридиновых производных. Появление периферических отеков не связано с задержкой жидкости, а становится результатом ее перераспределения в организме. Возникающие при первом применении Осмо-Адалата побочные эффекты, связанные с вазодилатацией, выражены очень умеренно, не требуют отмены препарата и проходят при дальнейшем приеме. Верапамил и дилтиазем оказывают влияние на атриовентрикулярную проводимость, что требует электрокардиографического контроля. Дигидропиридиновые АК не влияют на сердечную проводимость. Могут возникать нежелательные эффекты со стороны ЖКТ — запоры, тошнота.

В целом АК обладают доказанной эффективностью и безопасностью, в особенности при использовании пролонгированных форм. Так, **Осмо-Адалат** оказывает выраженное антиангинальное и 24-часовое гипотензивное действие, положительно влияет на эндотелиальную дисфункцию, прогрессирование атеросклероза, гипертрофию левого желудочка, коронарный кальциноз и функцию почек. Антагонисты кальция снижают риск всех неблагоприят-

ных исходов у больных АГ, в том числе у пациентов с высоким риском и с сочетанием АГ и ИБС, что позволяет использовать АК в качестве препаратов первого ряда при лечении артериальной гипертензии.

При работе в амбулаторных условиях необходимо учитывать, что многие пациенты имеют сочетание АГ с другими заболеваниями. Назначая Осмо-Адалат, врач добивается эффективного контроля АД у всех пациентов, включая больных с ИБС, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, нефропатией и заболеваниями почек, при этом можно избежать полипрагмазии и снизить стоимость лечения.

Рекомендуемая литература

- Карпов Ю.А. Европейские рекомендации по артериальной гипертензии 2007 г.: антагонисты кальция // Рус. мед. журн. 2007. Т. 15. № 20. С. 1417.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шабеева Е.Н. Амлодипин — антагонист кальция

третьего поколения // Кардиология. 1998. № 2. С. 66–73.

- 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // J. Hypertens. 2003. V. 21. № 6. P. 1011–1053.
- Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial // JAMA. 2004. V. 292. P. 2217–2226.
- Pepine C.J., Kowey P.R., Kupfer S. et al. INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease // J. Amer. Coll. Cardiol. 2006. V. 47. P. 547–551.
- The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT) // JAMA. 2002. V. 288. P. 2981–2997.

Книги Издательского дома “Атмосфера”



Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. Чучалина А.Г. 2-е изд., испр. и доп.

В новом издании клинических рекомендаций рассматриваются вопросы определения, классификации, патогенеза, функциональной и лучевой диагностики, дифференциальной диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с учетом научных достижений последних лет и изменений в понимании этих проблем за годы, прошедшие после выпуска первого издания (2003 г.). Особое внимание уделено современным подходам в лечении стабильного течения ХОБЛ и ее обострений. 240 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.