

Антагоністи кальцію: класика антигіпертензивної терапії

Антагоністи кальцію (АК) увійшли до клінічної практики ще на початку ери доказової медицини, але й сьогодні вони лишаються широко уживаними засобами антигіпертензивної терапії. Узагальнити доказові дані щодо ефективності та безпеки АК, а також нагадати лікарям про деякі нюанси їх практичного застосування нам допоміг доктор медичних наук, професор кафедри кардіології та функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Олег Йосипович Жарінов.

— Як коротко можна охарактеризувати сучасну позицію АК у схемах лікування серцево-судинної патології?

— Ще зовсім недавно місце АК у кардіології було приводом для дискусії, яку сьогодні можна вважати завершеною. У сучасних терапевтичних стандартах ці препарати залишаються засобами вибору для лікування неускладненої артеріальної гіпертензії (АГ) та хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС). Протягом останніх десятиліть еволюція застосування АК здійснювалася у кількох напрямках:

- перевірка відомих показань до застосування (передусім АГ та ІХС);
- розширення показань на підставі уточнення тонких механізмів дії АК (антиатеросклеротична, антипроліферативна, антитромбоцитарна);
- оцінка вдосконалених лікарських форм відомих АК, препаратів з вибірковою дією на певні відділи судинного русла, а також представників нових поколінь АК.

Європейські рекомендації з лікування АГ 2007 року фактично поставили крапку у тривалому обговоренні позиції АК у сучасних схемах антигіпертензивної терапії, узагальнивши результати проведених до цього часу контрольованих досліджень. Проте після опублікування цього консенсусу дослідники продовжують отримувати нові дані, що уточнюють особливості клінічного застосування препаратів класу АК.

— Розкажіть детальніше про сучасні клінічні дослідження АК, і які практичні висновки були зроблені з огляду на їх результати?

— Доказова медицина оцінює всі антигіпертензивні засоби за чотирма групами критеріїв:

- вплив на жорсткі кінцеві точки — смертність та ризик серцево-судинних подій;

• проміжні критерії ефективності — регрес або попередження ураження органів-мішеней та корекція факторів ризику;

- безпека застосування;
- забезпечення прихильності пацієнтів до лікування.

Насправді є ще один фундаментальний критерій — ступінь зниження артеріального тиску, але сьогодні ми про нього не говоримо, оскільки відомо, що різні антигіпертензивні препарати знижують тиск майже однаково.

Отже, за першим і головним критерієм — здатністю попереджати серцево-судинні ускладнення АГ та знижувати смертність хворих, АК не поступаються бета-адреноблокаторам, діуретикам і навіть інгібіторам АПФ. Дослідження АК у цьому напрямку, спочатку плацебо-контрольовані, а згодом і порівняльні, були проведені здебільшого у другій половині 90-х років минулого століття. Виявилось, що АК мають і деякі переваги над іншими класами антигіпертензивних засобів. Особливо переконливими з огляду на зниження смертності та ймовірності судинних подій виглядають результати застосування дигідропіридинових АК пролонгованої дії у пацієнтів похилого віку з ізольованою систолічною АГ.

За даними досліджень STONE (1996), Syst-Eur (1997), АК особливо відчутно знижують ризик інсульту. Водночас були виявлені й недоліки: у хворих, які отримували АК, частіше розвивалася серцева недостатність. Однак у наш час у разі застосування переважно комбінованої антигіпертензивної терапії цей результат не може бути вагомим аргументом проти призначення АК. Тим більше що у масштабному дослідженні ACCOMPLISH комбінація інгібітора АПФ з АК більш сприятливо впливала на клінічний прогноз, ніж традиційне поєднання інгібітора АПФ з діуретиком.

Також слід враховувати ефективність АК за впливом на проміжні критерії. Клінічні та експериментальні дослідження встановили сприятливий вплив дигідропіридинових АК на функцію ендотелію, їх антиатеросклеротичні властивості (насамперед, зниження темпів прогресування атеросклерозу сонних артерій), антиагрегантну дію, здатність стимулювати утворення оксиду азоту й інших вазодилаторів, гальмувати проліферацію та міграцію гладком'язових клітин, антиоксидантний ефект. Очевидно, ці додаткові властивості АК разом з потужним гіпотензивним ефектом пояснюють сприятливий вплив цього класу препаратів на клінічний прогноз.

Висока ефективність АК щодо впливу на жорсткі та проміжні кінцеві точки порівняно з антигіпертензивними препаратами інших класів була переконливо доведена у масштабному дослідженні ALLHAT (2002). Результати цього дослідження підтвердили статус АК як універсальних антигіпертензивних засобів, що однаково ефективні у різних за демографічними та клінічними характеристиками категорій пацієнтів: чоловіків та жінок, представників різних рас, пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка та без неї.

— Наскільки обґрунтована безпечність застосування АК у лікуванні АГ?

— Щодо безпеки АК слід відмітити відсутність несприятливого впливу на показники вуглеводного та ліпідного обміну, а також потенціальну можливість застосування при багатьох супутніх захворюваннях: стенокардії, цукровому діабеті, бронхіальній обструкції, синдромі Рейно, стенотичних ураженнях артерій головного мозку та нижніх кінцівок. Призначення пролонгованих форм АК хворим з хронічною ІХС у комбінації з бета-адреноблокаторами або як монотерапію — цілком обґрунтоване та безпечне рішення, оскільки АК додатково забезпечують антиангінальний ефект за рахунок протидії одному з механізмів розвитку стенокардії — спазму коронарних артерій. Зокрема, у великому дослідженні ACTION (2004) з участю 7665 пацієнтів була переконливо доведена безпека застосування ніфедипіну пролонгованої дії у хворих на хронічну ІХС без серцевої недостатності. Відтак, АК можуть успішно використовуватися як засоби покращення якості життя пацієнтів із стабільними формами ІХС. В окремих ситуаціях АК можуть бути застосовані також у пацієнтів з порушеннями серцевого ритму, які виникають на тлі синусової брадикардії

або нормальної частоти серцевих скорочень. Такі аритмії важко лікувати, тому що більшість антиаритмічних препаратів додатково сповільнюють частоту серцевих скорочень (ЧСС). Ці пацієнти частіше стають кандидатами на імплантацію штучного водія ритму. Саме у них може бути корисним застосування АК короткотривалої дії, які здатні компенсувати брадикардію.

Говорячи про прихильність до лікування, слід відмітити, що неускладнена АГ зазвичай є безсимптомною і хворого дуже важко переконати в тому, що прийом медикаментів поліпшить його стан, тим більше, коли препарат викликає побічні явища, яких раніше у нього не було. Крім того, у разі тривалого лікування важливе значення має зручність прийому ліків. АК пролонгованої дії призначають один раз на добу. Стійка антигіпертензивна дія забезпечує мінімальний ризик виникнення побічних ефектів — головної причини відмови пацієнтів від прийому препаратів. Метаболічна нейтральність антагоністів кальцію гарантує безпечність довготривалої терапії порівняно з іншими класами препаратів, дозволяє застосовувати їх у пацієнтів з метаболічними розладами. Основний побічний ефект АК — поява або посилення периферичних набряків — пов'язаний з механізмом гіпотензивної дії (зменшення периферичного опору судин і вазодилатація). Проявів набряків можна уникнути шляхом застосування пролонгованих форм АК.

Зважаючи на добру переносимість та низьку ймовірність виникнення побічних ефектів, з точки зору прихильності літніх пацієнтів до лікування дигідропіридинові АК можуть мати переваги порівняно з іншими класами препаратів першого вибору для лікування АГ. Протягом кількох десятиліть в Україні накопичено значний досвід застосування різних форм ніфедипіну. Зокрема, Коринфар є одним з рекомендованих засобів корекції гіпертензивного кризу, а Коринфар ретард — постійного лікування АГ. Важливо, що ці препарати характеризуються вигідним співвідношенням вартості та ефективності. Лікарську форму з пролонгованим вивільненням ніфедипіну Коринфар Уно 40 ще зручніше застосовувати для тривалого лікування АГ. Однократний прийом препарату в дозі 40 мг забезпечує рівномірну концентрацію діючої речовини в плазмі крові протягом усієї доби. Безперечними перевагами пролонгованих форм ніфедипіну та інших дигідропіридинових АК пролонгованої дії є збереження на незмінному рівні ниркового і мозкового кровотоку, навіть за зниженого судинного резерву, поступовий і м'який гіпотензивний ефект, відсутність негативного впливу на вуглеводний, ліпідний та електролітний обмін.

— Зазвичай лікарів найбільше цікавлять питання практичного застосування гіпотензивних засобів: дозування, схеми прийому, можливості поєднання з іншими препаратами, лікарська взаємодія. Які поради можна дати кардіологам і терапевтам щодо призначення АК?

— Дозування і режим прийому АК суто індивідуальні й залежать у першу



О.Й. Жарінов

чергу від клінічної характеристики хворого. Наявність декількох лікарських форм одного препарату значно полегшує підбір оптимальної схеми призначення. Наприклад, лікування неускладненої АГ зазвичай починається з Коринфару ретард. Згодом після успішної адаптації до ніфедипіну хворого можна переводити на пролонговану форму — Коринфар Уно (40 мг 1 раз на добу). У разі кризи застосовується ніфедипін короткочасної дії (Коринфар). Часто стає незрозумілим, як розподіляти прийом антигіпертензивних препаратів, зокрема АК, протягом доби. Це зумовлено особливостями добового коливання артеріального тиску (АТ) у конкретного пацієнта. Наприклад, прийом Коринфару Уно можна призначати вранці або увечері. Слід зазначити, що у разі виникнення у лікаря будь-яких сумнівів щодо циркадного ритму АТ та ЧСС доцільно застосувати метод добового моніторингу. Якщо у пацієнта домінує нічне підвищення АТ, то доцільно призначати більшу частину антигіпертензивних препаратів увечері. Крім того, час прийому слід корегувати залежно від того, з якими антигіпертензивними засобами комбінують АК. Згідно з європейськими рекомендаціями 2007 року для лікування АГ дигідропіридинові АК можна призначати у поєднанні з діуретиками, бета-адреноблокаторами, інгібіторами АПФ і блокаторами рецепторів ангіотензину II (сартанами). У випадку використання комбінованої терапії, як правило, бета-блокатор або діуретик призначають зранку, а АК — увечері. А в разі поєднання АК із сартанами або інгібіторами АПФ можливі різні варіанти прийому ліків, що залежить від добового профілю АГ. У певних ситуаціях більш доцільно застосовувати фіксовані комбінації АК з бета-адреноблокаторами, інгібіторами АПФ та сартанами.

— Якщо узагальнити все вищесказане, у яких категорій пацієнтів найбільш доцільно застосовувати АК?

— АК пролонгованої дії можна вважати препаратами вибору у хворих похилого віку, особливо з ізольованою систолічною АГ, супутньою стенокардією, гіпертрофією лівого шлуночка, атеросклерозом сонних артерій і артерій нижніх кінцівок. Як правило, АК забезпечують добрі результати лікування в ситуаціях, коли неможливо призначити бета-адреноблокатор.

У сучасній кардіології АК залишаються універсальним класом антигіпертензивних засобів з переконливою доказовою базою та значним досвідом клінічного застосування.

Підготував Дмитро Молчанов

