

Антагонист кальція фелодипин в лечении артериальной гипертензии

Дигидропиридиновые антагонисты кальция (ДАК) – одна из наиболее изученных и широко применяемых в кардиологии групп препаратов. Появление ДАК, обладающих высокой тропностью к гладкомышечным клеткам сосудов и выраженным вазодилатирующим эффектом, но не оказывающих прямого воздействия на миокард (в отличие от недигидропиридиновых АК), в свое время укрепило позиции этого класса препаратов в кардиологии. Выраженная антигипертензивная эффективность ДАК, не уступающая таковой ингибиторов АПФ, диуретиков и бета-блокаторов, высокая безопасность и практически отсутствие абсолютных противопоказаний к применению, хорошая сочетаемость с другими препаратами обусловили их широкое использование как в моно-, так и в комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и многими сопутствующими заболеваниями. ДАК стали препаратами выбора у пациентов, которым противопоказано применение средств, урежающих частоту сердечных сокращений, а проблемы, связанные с коротким периодом действия ДАК первого поколения нифедипина, были решены путем внедрения в клиническую практику препаратов с длительным периодом полувыведения и более плавным антигипертензивным эффектом.

Благодаря появлению таких препаратов АК являются лидерами в снижении вариабельности артериального давления (АД), прогностическая значимость которой была показана в нескольких исследованиях. По данным мета-анализа, АК наряду с диуретиками продемонстрировали наибольшую эффективность в снижении вариабельности систолического и диастолического АД (Webb J., Fischer U., 2010). Таким образом, использование АК полностью соответствует современной концепции лечения АГ, согласно которой предупреждение значительных колебаний АД является такой же важной целью, как и достижение целевых среднесуточных значений.

В настоящее время ДАК рассматриваются как препараты, не только эффективно снижающие АД, но и уменьшающие риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. По данным метаанализа, включившего 28 клинических исследований с участием 179 122 больных, АК превосходили все другие известные антигипертензивные препараты, в том числе ингибиторы АПФ, в отношении снижения риска инсульта (Verdecchia P. et al., 2005). Таким образом, ДАК являются эффективными антигипертензивными препаратами, которые соответствуют всем современным требованиям: обеспечивают выраженное снижение АД, уменьшают его вариабельность, улучшают прогноз больных.

Отдельно следует остановиться на вопросах применения ДАК у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которые в свое время вызвали активные дискуссии, что было связано с негативными результатами использования короткодействующего нифедипина – представителя первого поколения ДАК, продемонстрировавшего отрицательное влияние на общую смертность у пациентов с ИБС (Furberg C.D., Psaty V.M. et al., 1995). Данные клинических исследований с применением длительнодействующих ДАК показали обоснованность попыток экстраполяции этих результатов на всю группу ДАК. Было доказано, что длительнодействующие ДАК не только обеспечивают более плавный антигипертензивный эффект без резких подъемов/спадов АД и синдрома отмены, но и являются ценными средствами для лечения ИБС как препараты, обладающие выраженным антиангинальным и антисклеротическим эффектами. В мета-анализе, включившем 27 исследований (175 634 пациента) с использованием ДАК, показано достоверное снижение общей смертности на 4% (Costanzo P., Perrone-Filardi P., 2009). При этом риск возникновения сердечной недостаточности на фоне применения этих препаратов снижался на 28% по сравнению с плацебо, в том числе в подгруппе больных ИБС. В этом исследовании при использовании ДАК не увеличивался риск возникновения инфаркта миокарда и основных кардиоваскулярных событий, но снижался риск инсульта на 14%, в том числе при сравнении с ИАПФ – на 13%. Таким образом, длительнодействующие ДАК не увеличивают частоту коронарных событий у пациентов с ИБС и могут безопасно применяться для улучшения контроля АД.

ДАК заняли важную нишу в кардиологии, поскольку могут назначаться в качестве антиангинальной терапии в случаях, когда противопоказан прием не только бета-блокаторов, но и АК, урежающих частоту сердечных сокращений, – верапамила и дилтиазема, а именно пациентам с выраженной синусовой брадикардией, синдромом слабости синусового узла, нарушениями атриовентрикулярной проводимости.

Дополняет перечень преимуществ АК их метаболическая нейтральность – отсутствие влияния на уровень глюкозы, мочевой кислоты, калия. Кроме того, АК не имеют таких побочных эффектов, как сухой кашель, часто

появляющийся при применении ингибиторов АПФ, и нарушения сексуальной функции, которые связывают с приемом бета-блокаторов и диуретиков. Как правило, выраженность таких явлений, как головная боль, головокружение, покраснение кожи и гипотензия, которые могут наблюдаться при использовании АК, значительно снижается к концу первого месяца терапии, и перечисленные эффекты крайне редко являются причиной отмены этих препаратов. Что касается периферических отеков, которые чаще всего возникают при применении АК у пациентов преклонного возраста или с патологией вен, то они не связаны с системной задержкой жидкости в организме и обусловлены преимущественной дилатацией артериол. Данная проблема устраняется при назначении АК в сниженной дозе в комбинации с ингибиторами АПФ или сартанами, вызывающими одновременную дилатацию артериол и вен. Поскольку комбинированная антигипертензивная терапия сегодня рекомендована для большинства пациентов с АГ, то риск возникновения периферических отеков при использовании АК сводится к минимуму.

К современным АК группы дигидропиридиновых производных относится фелодипин – препарат, который был хорошо изучен в исследованиях и достаточно долго применяется в клинической практике.

При пероральном приеме фелодипин быстро абсорбируется, максимум его концентрации наблюдается через 1 ч, а гипотензивный эффект развивается через 15-45 мин после приема внутрь и имеет дозозависимый характер. Высокая скорость метаболизма препарата в печени обуславливает отсутствие необходимости коррекции его дозы у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Период полувыведения (T_{1/2}) фелодипина в среднем составляет около 14 ч, таким образом, при одно-двукратном приеме препарата в течение суток обеспечивается поддержание постоянного уровня его концентрации в крови.

Доказательная база применения фелодипина у пациентов с АГ и сопутствующими заболеваниями – одна из наиболее обширных. Именно фелодипин использовали в качестве основного препарата в классическом основополагающем исследовании в области АГ – HOT (Hypertension Optimal Treatment). При необходимости к фелодипину добавляли ингибитор АПФ или бета-блокатор. В этом крупном исследовании с участием около 20 тыс. пациентов было доказано положительное влияние антигипертензивной терапии на риск развития серьезных осложнений АГ: инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти. Исследование HOT продемонстрировало не только связь между степенью снижения АД и уменьшением сердечно-сосудистого риска, но и высокую эффективность и хорошую переносимость фелодипина у пациентов всех возрастных групп с различными сопутствующими заболеваниями (Jonsson B., Hansson L. et al., 2003).

В исследовании STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2) фелодипин наряду с другими антигипертензивными препаратами – эналаприлом и исадропилом – продемонстрировал высокую эффективность в снижении АД и профилактике развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

В 2005 году были опубликованы данные крупного рандомизированного исследования FEVER, в котором фелодипин в небольшой дозе добавляли к терапии диуретиком гидрохлортиазидом у пациентов с АГ. Как показали результаты исследования, данная тактика обеспечивала выраженное снижение риска инсульта, общей смертности, частоты развития большинства сердечно-сосудистых

осложнений по сравнению с плацебо. В исследовании V-HeFT III (Vasodilator-Heart Failure Trial III) добавление фелодипина к терапии ингибитором АПФ и диуретиком у больных с хронической сердечной недостаточностью способствовало улучшению переносимости физической нагрузки и повышению качества жизни пациентов. Не менее интересны результаты клинических исследований, в которых фелодипин применяли в сочетании с другими антигипертензивными препаратами. В исследовании The Nephros Study фелодипин, используемый в комбинации с рамиприлом, продемонстрировал эффективность в замедлении прогрессирования хронических заболеваний почек у пациентов с АГ и недиабетической нефропатией. В исследовании SILVER достигнуто выраженное уменьшение гипертрофии левого желудочка при сочетании фелодипина с ирбесартаном. У пациентов с рефрактерной АГ добавление фелодипина к двум ранее назначенным препаратам позволило достичь эффективного контроля АД (Cooperative Study Group). Усиление гипотензивного эффекта фелодипина отмечено также при его сочетании с эналаприлом (Enalapril Felodipine ER Factorial Study), кроме того, данная тактика способствовала снижению частоты побочных эффектов антигипертензивной терапии.

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о высокой эффективности фелодипина в лечении АГ в педиатрической практике (Kotchen T.A., Mansour G., 2003) и в профилактике нефропатии при проведении контрастных исследований (Wongand G.T.C. et al., 2007).

В Украине зарегистрирован и хорошо зарекомендовал себя генерический препарат фелодипина – Фелодип. Эффективность этого препарата в лечении пациентов с АГ и ИБС подтверждена в ряде клинических исследований. Так, в исследовании Ю.В. Лукиной, С.Ю. Марцевича и соавт. (2008) было показано, что при лечении больных с доказанной ИБС Фелодип эффективно уменьшает проявления стенокардии, улучшает переносимость физической нагрузки и снижает потребность в приеме нитратов. Более того, он не уступал в этом отношении бета-блокатору метопрололу.

В другом российском исследовании применение Фелодипа позволило не только достичь целевого уровня АД у 88% пациентов с АГ, но и повысить качество их жизни (Котовская Ю.В., 2005).

У стационарных больных АГ при включении Фелодипа в состав комбинированной терапии был достигнут целевой уровень АД с использованием меньшего количества препаратов, а в подгруппе пациентов с сопутствующей ИБС такая тактика способствовала сокращению потребности в нитратах (Котовская Ю.В., 2004).

В украинском многоцентровом исследовании ФАУСТ (Felodip All Ukrainian Study) у больных с мягкой и умеренной АГ монотерапия Фелодипом в дозе 5-10 мг/сут позволила достичь целевого уровня АД у 94% пациентов.

Учитывая широкую распространенность различных метаболических нарушений в популяции кардиологических больных, немаловажными являются данные, подтверждающие не только эффективность и безопасность, но и метаболическую нейтральность Фелодипа (Смоленская О.Г. и соавт., 2004).

Таким образом, фелодипин как представитель группы ДАК и препарат, обладающий широкой доказательной базой в отношении эффективности и безопасности в лечении пациентов с АГ разных возрастных категорий и с сопутствующими заболеваниями (ИБС, сахарный диабет, патология почек), занимает важную нишу в кардиологии. Использование фелодипина существенно расширяет возможности контроля АД при его сочетанном применении с другими антигипертензивными препаратами, особенно с ингибиторами АПФ. Метаболическая нейтральность фелодипина обуславливает безопасность его применения у широкого спектра пациентов, в том числе с нарушениями углеводного и липидного обмена. Назначение качественного генерического препарата Фелодипа позволит не только обеспечить эффективный контроль АД и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, но и существенно снизить затраты больных на лечение.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

