

Антагонисты кальция в фармакотерапии у пациентов с сочетанной кардиальной патологией: приоритеты рекомендаций в реальной клинической практике

О.Г.Компаниец¹, Р.М.Линчак², Г.Г.Кетова³

¹ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4;

²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

³ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

В статье обсуждаются проблемы применения антагонистов кальция (АК) в реальной клинической практике. Тактика врачей в назначении АК свидетельствует о соблюдении основных рекомендаций фармакотерапии пациентов с артериальной гипертензией. Подчеркивается целесообразность применения дигидропиридиновых АК как средств с оптимальным сочетанием эффективности и безопасности у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии, стенокардии и хронической сердечной недостаточности. Обсуждаются результаты исследований клинической эффективности фелодипина в сочетанной кардиальной патологии с когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, антагонисты кальция, фелодипин, клиническое применение.

✉olga-kompaniets1@yandex.ru

Для цитирования: Компаниец О.Г., Линчак Р.М., Кетова Г.Г. Антагонисты кальция в фармакотерапии у пациентов с сочетанной кардиальной патологией: приоритеты рекомендаций в реальной клинической практике. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 84–87.

Calcium antagonists in pharmacotherapy in patients with concomitant cardiac pathology: priorities of the recommendations in clinical practice

O.G.Kompaniets¹, R.M.Linchak², G.G.Ketova³

¹Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4;

²State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

³South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64

The article discusses the problem of using calcium antagonists in clinical practice. Physicians' judgments in prescribing calcium antagonists showed its compliance with current guidelines for the treatment of hypertension. Emphasizes the feasibility of dihydropyridine calcium antagonists as efficacy and safety tools in patients with combination of arterial hypertension, stable angina and chronic heart failure. The article discusses the results of clinical efficacy studies of felodipine in a combined cardiac pathology with cognitive impairment.

Key words: cardiovascular disease, calcium antagonists, felodipine, clinical use.

✉olga-kompaniets1@yandex.ru

For citation: Kompaniets O.G., Linchak R.M., Ketova G.G. Calcium antagonists in pharmacotherapy in patients with concomitant cardiac pathology: priorities of the recommendations in clinical practice. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 84–87.

Антагонисты кальция (АК), используемые в клинической практике более 40 лет, в значительной степени расширили возможности лечения больных с сердечно-сосудистой патологией, в частности с артериальной гипертензией (АГ). Антигипертензивное действие АК обусловлено снижением общего периферического сопротивления, уменьшением силы и частоты сердечных сокращений, уменьшением чувствительности артериальных сосудов к эндогенным влияниям норадреналина, вазопрессина, гистамина, серотонина, ацетилхолина, снижением постнагрузки на сердце [1]. АК относятся к метаболически нейтральным препаратам, что делает их привлекательными для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом. Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ 2013 г. включают этот клинико-фармакологический класс в группу основных антигипертензивных препаратов наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретиками, β -адреноблокаторами и блокаторами ангиотензиновых рецепторов [2]. В то же время в процессе экспертной оценки фармакотерапии, назначенной врачами амбулаторного звена пациентам с АГ, неоднократно выявлялись некорректные рекомендации АК и/или недостаточное понимание фармакотерапевтических возможностей, нюансов безопасности применения этой клинико-фармакологической группы препаратов, особенно у пациентов с полиморбидной патологией.

Цель данной работы – систематизация и анализ приоритетов использования АК у пациентов с АГ в реальной клинической практике врачей амбулаторного звена.

Методы исследования

Проведена выкопировка данных из первичной медицинской документации пациентов: медицинская карта амбулаторного больного (форма №025/у-87), медицинская карта стационарного пациента (история болезни, форма №003/у-80). Последовательно была сформирована ретроспективная выборка за 2012–2016 гг. из 690 пациентов с гипертонической болезнью 36–87 лет (средний возраст $64,2 \pm 13,1$ года), из них 258 мужчин и 432 женщины. Анализу подверглись структура назначений, особенности применения этой группы препаратов у пациентов с сочетанной кардиальной патологией.

Результаты и обсуждение

В исследованной группе пациентов короткодействующий нифедипин рекомендовался 28,6% пациентов для купирования гипертонических кризов. С целью постоянного контроля артериального давления (АД) получали АК 134 (19,4%) пациента, во всех случаях только пролонгированного действия. Распределение дигидропиридиновых и недигидропиридиновых АК составило 69,4 и 30,6% соответственно. Приоритеты выбора врачей среди дигидропиридиновых АК – амлодипин (43,0%), фелодипин (22,5%), пролонгированные формы нифедипина (28,2%), леркандипин (6,5%). АК недигидропиридинового ряда представлены верапамиллом (70,7%) и дилтиаземом (29,3%).

Несмотря на сопоставимость показаний к дигидропиридиновым и недигидропиридиновым АК, наблюдается существенно больший вклад дигидропиридиновых АК в структуру назначений врачей, что, несомненно, связано с

имеются данные об отсутствии клинически значимого снижения концентрации калия в крови на фоне торасемида [11]; в литературе обсуждается потенциальное антиаритмогенное действие препарата, которое, как предполагается, осуществляется за счет уменьшения фиброза миокарда и его жесткости, антиальдостеронового механизма, улучшения функции левого желудочка, что в совокупности способно уменьшить риск развития желудочковых и предсердных тахикардий [12]. В России зарегистрирован качественный генерик торасемида – Диувер с оптимальной фармакоэкономической доступностью [13], хорошим профилем эффективности и безопасности у пациентов как с АГ, так и с ХСН.

В отношении безопасности и эффективности дигидропиридиновых АК проведен ряд авторитетных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, позволяющих широко назначать эту группу лекарственных средств. Снижение вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений и увеличение продолжительности жизни больных, в том числе существенное уменьшение вероятности развития ишемического инсульта и деменции при длительном применении препаратов, достигнуты в исследованиях HOT, INSIGHT, STOP-2, Syst-China, STONE, ALLHAT, INVEST Syst-Eur. В исследовании STOP Hypertension-2 [14] у больных, принимающих фелодипин для контроля АД, отмечена самая низкая частота развития смертельных и несмертельных инсультов. Генерик фелодипина назначался в крупном рандомизированном исследовании FEVER [15]. Небольшие дозы фелодипина добавлялись к гипотензивной терапии гидрохлоротиазидом. Результаты свидетельствуют о том, что добавление даже небольших доз фелодипина по сравнению с плацебо приводит к значительному снижению риска развития инсульта и общей смертности у больных АГ. В исследовании Т.В.Фовановой и соавт. [16] показан выраженный гипотензивный эффект у больных с гипертонической болезнью как в период подбора дозы, так и при последующем наблюдении, более 90% пациентов отметили улучшение самочувствия на фоне терапии фелодипином. На фоне длительной терапии фелодипином отмечено достоверное улучшение комплаентности в группе пациентов с низкой приверженностью лечению.

Широкому использованию АК в клинической практике способствует антиишемическая и антиангинальная эффективность [4, 17, 18]. АК вызывают улучшение перфузии миокарда при ишемии вследствие купирования и предупреждения спазма коронарных артерий и снижения их сопротивления [5]. В нашем исследовании среди пациентов, получающих АК, ИБС указана в диагнозе у 53,7%. В общей выборке ИБС составила 36,2%. У 26 пациентов с ИБС, не принимающих АК, функциональный класс стенокардии выше I, что предполагает усиление антиангинальной терапии. С учетом факта применения у

большинства из них β -адреноблокатора целесообразно оптимизировать лечение подключением дигидропиридинового АК [17, 19].

Пациенты с ГБ и ИБС относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, что требует обязательного назначения статинов. Необходимо помнить, что АК неоднозначно взаимодействуют со статинами. В частности, на фоне амлодипина 10 мг необходимо ограничить дозу симвастатина не более 20 мг/сут [5]. Кроме того, возможно при необходимости комбинации дигидропиридина и высокой дозы симвастатина предпочесть фелодипин, не накладывающий ограничение на дозу этого препарата, либо выбирать из статинов аторвастатин или розувастатин.

Особое внимание для анализа рациональности примененных комбинаций привлекает группа пожилых пациентов, отличающаяся нарушением функционирования органов биотрансформации и элиминации и высоким уровнем коморбидности. В нашем исследовании в группе лиц, принимающих АК, старше 65 лет 36 пациентов. Более 1/2 имели в диагнозе запись о наличии дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического или гипертонического генеза. Получали нейропротективную терапию 47,2% больных, из них 4 пациента принимали хорошо изученную для такой клинической ситуации комбинацию фелодипина и Мексикора. В исследовании А.П.Бабкина и Т.Л.Курбатовой [20] изучена динамика показателей суточного мониторирования АД и когнитивных нарушений у пациентов с АГ пожилого возраста при комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с Мексикором. Пациенты, получавшие фелодипин, достигли целевого уровня АД в 47,6%. Включение в комплексную антигипертензивную терапию цитопротектора Мексикора способствовало уменьшению проявлений когнитивного дефицита у пациентов, получающих Равел и Лористгу, на фоне которых достоверно улучшились когнитивные функции лишь при достижении целевого уровня АД. Важно отметить, что в группе фелодипина улучшение когнитивных функций по шкале MMSE произошло как у больных, достигших целевого уровня АД, так и не достигших его.

Таким образом, анализ литературы и тактики назначения врачей свидетельствует о существенных возможностях дигидропиридиновых АК в фармакотерапии АГ, сочетанной патологии АГ и ИБС, в комбинированной терапии с β -адреноблокаторами, допустимости применения при ХСН, в улучшении когнитивных функций. В целом назначение АК врачами амбулаторного звена соответствует рекомендательным документам. Необходимо большее внимание уделить назначению АК дигидропиридинового ряда пациентам с АГ и сопутствующей стенокардией, а также дополнительному контролю ЭКГ в случае назначения недигидропиридиновых АК в потенциально аритмогенных комбинациях кардиотропных препаратов.

Литература/References

1. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. М., 1997. / Sidorenko B.A., Preobrazhenskii D.V. Antagonisty kal'tsiia. M., 1997. [in Russian]
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH -ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. Eur Heart J Doi:10.1093/eurheartj/eh1151 (inpress).
3. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепяхин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Belousov Ju.B., Kukes V.G., Lepakhin V.K., Petrov V.I. Klinicheskaja farmakologija. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
4. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XVII. М.: Видокс, 2016. / Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniuu lekarstvennykh sredstv (formuliarnaia sistema). Vyp. XVII. M.: Vidoks, 2016. [in Russian]
5. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
6. Шалаев С.В., Кремнева Л.В., Абатурова О.В. Пульсурежающая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1): 79–84. / Shalaev S.V., Kremneva L.V., Abaturova O.V. Pul'surezhaushchaja terapiia v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2015; 11 (1): 79–84. [in Russian]
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2012; 33: 1787–847.
8. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14; 7 (81): 379–472. / Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniiu kHsN (chetvertyi peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14; 7 (81): 379–472. [in Russian]
9. Фомин И.В., Поляков Д.С. β -Адреноблокаторы: нереализованность задач или неготовность врачей в Российской Федерации к оптимизации лечения? Системные гипертензии. 2014; 10 (1): 56–63. / Fomin I.V., Poliakov D.S. β -Adrenoblockatory: nerealizovannost' zadach ili negotovnost' vrachei v Rossiiskoi Federatsii k optimizatsii lecheniia? Systemic Hypertension. 2014; 10 (1): 56–63. [in Russian]
10. Сычев Д.А., Умарова А.Р., Богдан З.А. Клинико-фармакологические аспекты применения торасемида при артериальной гипертензии. РМЖ. Кардиология.

- 2012; 4: 170–6. / Sychev D.A., Umarova A.R., Bogdan Z.A. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniia torasemida pri arterial'noi gipertenzii. RMZh. Kardiologiya. 2012; 4: 170–6. [in Russian]
11. Cosín J, Díez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (4): 507–13.
 12. Фомин И.В. Антиальдостероновое действие торасемида: случайность или необходимость? РМЖ. Кардиология. 2012; 14: 693–7. / Fomin I.V. Antial'dostero-povoe deistvie torasemida: sluchainost' ili neobkhodimost'? RMZh. Kardiologiya. 2012; 14: 693–7. [in Russian]
 13. Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Новые возможности фармако-терапии артериальной гипертензии. РМЖ. 2012; 25: 1–6. / Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Averin E.E. Novye vozmozhnosti farmakoterapii arterial'noi gipertenzii. RMZh. 2012; 25: 1–6. [in Russian]
 14. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihyper-tensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
 15. Liu L, Zhang Y, Liu G et al. The Felodipine EVEnt Reduction (FEVER) study: A ran-domized long-term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157–72.
 16. Фофанова Т.В., Орлова Я.А., Патрушева И.Ф. и др. Фелодипин в амбулаторной практике: что может влиять на эффективность лечения и приверженность те-рапии больных артериальной гипертонией. РМЖ. 2009; 15 (5). / Fofanova T.V., Orlova Ya.A., Patrusheva I.F. i dr. Felodipin v ambulatornoi praktike: chto mozhet vliiat' na effektivnost' lecheniia i priverzhennost' terapii bol'nykh arterial'noi giper-tonieci. RMZh. 2009; 15 (5). [in Russian]
 17. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. Рос. кардиол. журн. 2014; 7 (111): 7–79. / Rekomendatsii po lecheniiu stab-il'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa. ESC 2013. Ros. kardiol. zhurn. 2014; 7 (111): 7–79. [in Russian]
 18. Карпов Ю.А. Роль антагонистов кальция в лечении пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ИБС. 2007; 13 (1): 27–33. / Karpov Yu.A. Rol' anta-gonistov kal'tsiia v lechenii patsientov s sochetaniem arterial'noi gipertenzii i IBS. 2007; 13 (1): 27–33. [in Russian]
 19. Максимов М.Л. Рациональная фармакотерапия ишемической болезни сердца: β-адреноблокаторы и антагонисты кальция в лечении стабильной стенокар-дии. РМЖ. 2014; 2: 124–8. / Maksimov M.L. Ratsional'naia farmakoterapiia ishe-micheskoi bolezni serdtsa: -adrenoblokatory i antagonisty kal'tsiia v lechenii sta-bil'noi stenokardii. RMZh. 2014; 2: 124–8. [in Russian]
 20. Бабкин А.П., Курбатова Т.Л. Эффективность комбинированной антиги-пертензивной терапии в сочетании с цитопротектором мексикор у боль-ных артериальной гипертензией пожилого возраста с когнитивными на-рушениями. Медицинский совет. 2010; 9–10: 69–73. / Babkin A.P., Kurbatova T.L. Effektivnost' kombinirovannoi antipertenzivnoi terapii v sochetanii s tsitoprotektorom meksikor u bol'nykh arterial'noi gipertenziei pozhilogo voz-rasta s kognitivnymi narusheniiami. Meditsinskii sovet. 2010; 9–10: 69–73. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Компаниец Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ. E-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru

Линчак Руслан Михайлович – д-р мед. наук, доц., зам. дир. по научной и амбулаторно-поликлинической работе ФГБУ ФГБУ ГНИЦ ПМ

Кетова Галина Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии и клинической фармакологии, зав. отд-нием клинической фармакологии клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ