**Лечение артериальной гипертонии: антагонисты кальция**

Профессор Ю.Б. Белоусов, Российский государственный медицинский университет, Москва

Антагонисты кальция (АК), или блокаторы медленных каналов, относятся к наиболее часто используемым классам кардиоваскулярных средств. Эта группа лекарств применяется при артериальной гипертонии (АГ), различных формах ишемической болезни сердца (ИБС), аритмиях и сердечной недостаточности.

**Механизм действия**

Механизм действия АК достаточно хорошо изучен и подробно изложен в работах отечественных и зарубежных авторов [1, 2], поэтому лишь коротко напомним, что препараты этой группы препятствуют патологически высокому (например, при АГ) трансмембранному току ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов. Структура некоторых представителей этой группы позволяет им специфически связываться с рецепторами, расположенными на клеточных мембранах и регулирующими функцию кальциевых каналов (например, амлодипин). Повышенное содержание внутриклеточного кальция обусловливает склонность к генерализованной вазоконстрикции. Терапевтическое действие АК объясняется способностью ингибировать поступление ионов кальция в клетку через кальциевые каналы в период деполяризации мембран кардиомиоцитов и клеток гладкой мускулатуры. Кальциевые каналы обнаружены в синоатриальных, атриовентрикулярных путях, волокнах Пуркинье, миофибриллах миокарда, гладкомышечных клетках сосудов, скелетных мышцах. АК, учитывая механизм их действия, являются наиболее специфичными корректорами основного патофизиологического механизма гипертензии – повышенного общего периферического сопротивления сосудов, поскольку они блокируют патологически возрастающий при гипертензии трансмембранный ток ионов в клетки гладкой мускулатуры сосудов.

**Препараты и дозы**

Антагонисты кальция представляют собой разные химические соединения. В одну группу входят производные папаверина (верапамил), другую, более многочисленную, группу представляют производные дигидропиридина (нифедипин, нитрендипин, нимодипин, фелодипин, никардипин, амлодипин, лацидипин и т.д.). Дилтиазем принадлежит к производным бензотиазепина.

Вазодилатирующие свойства наиболее выражены у производных дигидропиридина.

К АК I поколения относят обычные таблетки и капсулы нифедипина, верапамила и дилтиазема.

К недостаткам первой генерации АК относятся:

• быстрое начало действия, ведущее к нейрогуморальной активации;

• короткая продолжительность действия и необходимость многократного приема;

• низкая тканевая селективность;

• высокая степень пресистемного метаболизма и вариабельная биодоступность;

• большие колебания между максимальными и минимальными концентрациями на протяжении междозового интервала;

• высокая частота побочных эффектов.

Антагонисты кальция II поколения представлены лекарственными формами пролонгированного действия нифедипина, верапамила и дилтиазема, а также их новыми производными (нимодипин, нисолдипин).

К антагонистам кальция III поколения относят амлодипин и лацидипин.

Различия в выраженности артериолодилатирующего эффекта связаны со степенью связывания с сосудистой стенкой по сравнению с клетками миокарда, так коэффициент селективности сосуды/миокард для верапамила равен 0,92, для дилтиазема – 8,9, нифедипина – 20, амлодипина и нитрендипина – 80, лацидипина – 500.

Антагонисты кальция относятся к лекарственным средствам, у которых имеется выраженная прямая связь между концентрацией в плазме крови самого препарата или его активного метаболита и выраженностью вазодилатирующего эффекта. Клиническое значение имеют объем и скорость всасывания препарата, плавность повышения его концентрации в крови, длительность сохранения терапевтических концентраций в крови и наличие достаточной концентрации в крови через 24 ч после его приема (для пролонгированных форм).

Большинство АК имеют низкую биодоступность из-за высокой скорости “метаболизма первого прохождения через печень”. Иными словами, “высокий метаболизм первого прохождения через печень” является причиной низкого поступления лекарств в системный кровоток, где оно и осуществляет свое действие. Выявлены очень большие межиндивидуальные различия в метаболизме АК, что может сказываться в различиях клинического эффекта. Лишь амлодипин обладает самой большой биодоступностью (64%) и низкой скоростью “метаболизма первого прохождения через печень”.

Обычные таблетки нифедипина, дилтиазема, верапамила и ряд препаратов II поколения обладают способностью быстро достигать максимальной концентрации в крови с последующим быстрым ее снижением, что сопровождается артериолодилатацией с последующей вазоконстрикцией и выбросом катехоламинов. В связи с этим их следует использовать лишь для лечения гипертонического криза.

Совершенно очевидно, что для длительного лечения больных с АГ необходимо использовать препараты с плавным повышением концентраций лекарств в плазме крови и медленным ее снижением. Такими свойствами обладают амлодипин, лацидипин, специальные лекарственные формы с замедленным высвобождением фелодипина, верапамила, дилтиазема, нифедипина (аббревиатура этих форм -SR, RR, SL, GITS и т.д.).

Важным показателем является соотношение между максимальной и минимальной концентрацией АК в крови, определяющее степень выраженности дилатации и констрикции, изменения уровня катехоламинов в крови в течение суток, что имеет важное клиническое и прогностическое значение в плане предупреждения повреждения органов-мишеней, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни. Так, соотношение максимум/минимум концентрации самое благоприятное при применении амлодипина (1,5), пролонгированных форм фелодипина (2,9) и дилтиазема (2,4) и неудовлетворительное при использовании исрадипина (13,5) и нифедипина-SR (10,4).

Существует еще один чрезвычайно важный показатель – остаточная концентрация в плазме крови через 24 ч. Он обеспечивает контроль за утренним или предутренним повышением АД, когда и происходят все сосудистые катастрофы, что представляется существенным для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

**Результаты клинического применения**

Традиционные АК верапамил, нифедипин и дилтиазем снижают и систолическое, и диастолическое АД, не вызывая ортостатической и постуральной гипотонии, задержки натрия и воды, не влияя на уровень липидов в плазме крови, не вызывая задержки мочевой кислоты и не изменяя уровень глюкозы в плазме крови. Таким образом, при высокой антигипертензивной активности традиционные АК являются метаболически нейтральными.

В клинической практике, однако, использование указанных препаратов в качестве гипотензивной терапии ограничивается тем, что:

• отрицательный инотропный эффект часто препятствует их длительному применению у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка;

• нифедипин (если не используется ретардированная форма) вызывает столь быстрое падение кровяного давления, что развивается рефлекторная тахикардия и стимулируются симпатическая и ренин-ангиотензиновая системы;

• угнетающее действие верапамила и в меньшей степени дилтиазема на синоатриальную и атриовентрикулярную проводимость может приводить к развитию длительной и иногда опасной брадикардии;

• обычно относительно короткий период полувыведения обусловливает необходимость повторных введений в течение дня или использования ретардированных форм;

• в дозах, необходимых для эффективного снижения АД, нежелательные побочные эффекты появляются часто и достаточно выражены: так, верапамил вызывает запор, дилтиазем – брадикардию, а нифедипин – отеки ног и тахикардию;

• в том случае, когда для достаточного контроля АД необходимо назначение b-блокаторов, появляется риск развития атриовентрикулярной блокады.

Использование вазоселективных препаратов позволяет решить некоторые проблемы применения АК у пациентов с АГ, особенно те, что связаны с отрицательным хронотропным действием верапамила и дилтиазема и кардиодепрессивной (отрицательной инотропной) активностью нифедипина, верапамила и дилтиазема. В настоящее время дигидропиридиновые вазоселективные АК широко используются при лечении АГ. Однако и между отдельными препаратами группы вазоселективных дигидропиридинов существуют некоторые различия.

При оценке эффективности гипотензивных препаратов большое значение имеет очень важный показатель – отношение конечного АД, измеренного через 24 ч, к максимальному его снижению (Т/Р). Этот показатель для современного гипотензивного лекарства должен быть больше 50%. В противном случае нельзя считать, что этот препарат обеспечивает профилактику развития различных поражений органов-мишеней.

Самыми идеальными из АК по этому показателю являются следующие препараты: верапамил-SR (82%), лацидипин (84%), нифедипин-GITS (77%) и амлодипин (63%). Их можно отнести к гипотензивным средствам, обеспечивающим суточный контроль за уровнем АД после однократного применения.

Клинические преимущества блокаторов кальциевых каналов

Исследования последних лет показали, что длительно действующие дигидропиридиновые производные (амлодипин, лацидипин, фелодипин и нитрендипин) являются препаратами выбора при лечении АГ в пожилом возрасте, особенно изолированной систолической АГ (см. таблицу). Антагонисты кальция показаны при сочетании АГ и стенокардии. Установлено, что у больных после перенесенного инфаркта миокарда без нарушения сократительной функции верапамил и дилтиазем могут оказывать благоприятное влияние на прогноз. Препараты этих же групп АК оказывают антиаритмическое действие у больных с предсердной тахикардией и мерцательной аритмией.

Значительно расширяет возможности применения АК их нейтральное влияние на метаболические показатели (углеводный, липидный и другие виды обменов).

**Эффективность у пожилых пациентов**

Высокое кровяное давление – один из ведущих факторов риска развития коронарной болезни сердца и острого нарушения мозгового кровообращения, являющихся основной причиной смерти в пожилом возрасте, поэтому вопросам выбора оптимального лечения у этой группы больных уделяется пристальное внимание. Недавно закончившееся в Европе многоцентровое исследование по лечению изолированной систолической гипертонии у пожилых показало, что АК нитрендипин, выбранный в качестве базовой терапии, существенно и достоверно снижает риск цереброваскулярных катастроф [3]. Кроме того, такое лечение предупреждает развитие сосудистой деменции (J. Stassen и соавт., 1999).

Действие на функцию почек

Приводя к значительному снижению протеинурии, АК обладают ренопротективными свойствами, хотя их эффект менее выражен, чем у ингибиторов АПФ. Использование АК при почечной недостаточности не противопоказано, хотя и требуется коррекция дозы для отдельных препаратов. При применении амлодипина и лацидипина коррекции дозы у больных хронической почечной недостаточностью не требуется.

Влияние на гипертрофию миокарда

Возможность АК вызывать обратное развитие левожелудочковой гипертрофии связана, по-видимому, с прямым модулирующим влиянием на кальцийзависимые процессы в волокнах миокарда. Все АК пролонгированного действия вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка. При сравнительной оценке влияния амлодипина и ингибиторов АПФ на толщину стенки левого желудочка был выявлен одинаковый гипотензивный эффект и достоверное снижение массы миокарда левого желудочка в обеих группах пациентов на 21 и 22% соответственно. Одинаковое достоверное снижение систолического и диастолического АД и уменьшение индекса массы левого желудочка под действием амлодипина и лизиноприла было показано в рандомизированном двойном слепом исследовании.

**Противопоказания и побочные эффекты**

Длительный опыт применения АК показал, что они могут быть назначены многим пациентам с АГ. Противопоказано назначение недигидропиридиновых АК больным с атрио вентрикулярной блокадой 2–3-й степени. У больных с недостаточностью кровообращения не рекомендуется использовать все АК, за исключением амлодипина и фелодипина (VI-JNC, 1997).

Головная боль, покраснение кожных покровов, головокружение и периферические отеки являются основными нежелательными последствиями вазодилатирующего действия АК, особенно дигидропиридиновых производных. Эти вазодилатирующие свойства в сочетании с рефлекторной тахикардией создают наибольшие проблемы при использовании короткодействующих нифедипинов. Длительно действующие препараты, как показали сравнительные исследования, имеют существенно лучший профиль переносимости в плане частоты таких эффектов, как головная боль, покраснение и тахикардия, однако периферические отеки встречаются практически одинаково. Вследствие кардиодепрессивного действия верапамил и дилтиазем могут вызвать усиление сердечной недостаточности, развитие брадикардии и, в более редких случаях, атриовентрикулярной блокады. При использовании верапамила нередки случаи запоров. Вместе с тем следует отметить, что новые лекарственные формы АК и представители III поколения отличаются хорошей переносимостью.

**Перспективы**

Одним из наиболее важных дополнительных свойств АК является антиатеросклеротическое действие. Оно обосновано теоретически, описано в ходе экспериментальных наблюдений и в последние годы получило первые подтверждения в ряде клинических исследований. По данным исследований, VHAS (верапамил) и PREVENT (амлодипин) АК замедлили развитие атеросклеротического поражения сонных артерий у больных АГ и ИБС соответственно по результатам ультразвукового контроля. Интерес представляют ожидаемые в ближайшее время результаты исследования ELSA, где оценивается влияние лацидипина на поражение стенки сонных артерий у больных АГ. Результаты этого и других исследований влияния АК на течение АГ и ИБС могут расширить спектр показаний к применению этого класса препаратов.

**Список литературы**

1. Андреев Н.А., Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической практике. М.: Фармединфо, 1995.

2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Издание 2-е, М.: Универсум, 1997.

3. Stassen J.A., Fagard R., Thijs L. еt al. Randomized Double-blind Comparison of Placebo and Active Treatment for Older Patients with Isolated Systolic Hypertension. Lancet 1997; 350 (1636): 757–64.