

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ: ФОКУС НА ВЕРАПАМИЛ СР

И.М. Соколов*

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского.
410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Оптимизация лечения больных стенокардией: фокус на верапамил СР

И.М. Соколов*

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Анализируют возможности лекарственной терапии стенокардии. Достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС) 55-60 уд./мин у этой категории больных возможно при использовании 3 групп антиангинальных средств, замедляющих ЧСС: бета-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов If-каналов и недигидропиридиновых антагонистов кальция (АК). Акцент сделан на представителе недигидропиридиновых АК – верапамиле замедленного высвобождения. Приведены основные результаты рандомизированных клинических исследований APSIS, VHAS, CRIS, EVERESTH, VAMPHYRE, INVEST, VESPA, DAVIT-1 и DAVIT-2, доказавших эффективность и безопасность препарата. Верапамил показан для лечения стенокардии у больных без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе; стенокардии у лиц с ИМ в анамнезе без признаков систолической сердечной недостаточности, с противопоказаниями к БАБ; стенокардии при сопутствующей артериальной гипертонии; диастолической дисфункции левого желудочка; облитерирующем атеросклерозе периферических артерий; безболевого ишемии миокарда; вазоспастической стенокардии; стенокардии при сопутствующих наджелудочковых формах нарушения сердечного ритма (особенно при наличии постоянной формы фибрилляции предсердий) кроме синдромов Вольфа-Паркинсона-Уайта и Лоун-Ганонг-Ливайна; после коронарной ангиопластики и установки непокрытых металлических стентов.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, антагонисты кальция, верапамил замедленного высвобождения.

РФК 2011;7(3):347-355

Treatment optimization in patients with stable angina pectoris: focus on verapamil SR

I.M. Sokolov*

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachya 112, Saratov, 410012 Russia

Possibilities of angina pectoris pharmacotherapy are analyzed. Achievement of target heart rate (HR) 55-60 beats per minute in these patients is possible due to three classes of antianginal medications that slow down HR: beta blockers (BB), If-channel inhibitors, nondihydropyridine calcium channel blockers (CCB). Nondihydropyridine CCB verapamil in slow release (SR) formulation is focused. The main results of randomized clinical trials (APSYS, VHAS, CRIS, EVERESTH, VAMPHYRE, INVEST, VESPA, DAVIT-1, DAVIT-2), which have proven efficacy and safety, are presented. Verapamil SR is indicated for the treatment of angina pectoris in patients without history of myocardial infarction (MI); angina patients experienced MI without systolic heart failure and with contraindications to BB; angina with arterial hypertension; left ventricular diastolic dysfunction; peripheral arteries obliterating atherosclerosis; silent myocardial ischemia; vasospastic angina; angina associated with supraventricular cardiac arrhythmias (especially in permanent atrial fibrillation) except Wolff-Parkinson-White and Lown-Ganong-Levine syndromes; after coronary angioplasty and the placement of bare metal stents.

Key words: stable angina pectoris, calcium channel blockers, verapamil in slow release formulation.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):347-355

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): docsim@bk.ru.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из важнейших патологий в ряду болезней системы кровообращения, определяющих рост заболеваемости и смертности пациентов, страдающих атеросклеротическим поражением коронарных сосудов.

К настоящему времени регламентированы принципы ведения больных ИБС вне её обострения. Перед врачом стоят две задачи: обеспечить улучшение прогноза и ликвидировать ведущий клинический признак – синдром стенокардии. Последняя задача, по сути дела, является составляющей ещё одного немаловажного направления – улучшения качества жизни пациента ИБС. Упомянутые задачи, несо-

менно, взаимосвязаны и диктуют необходимость использования схожих, иногда одних и тех же, средств корригирующей терапии, однако всё-таки предлагаются врачу как два самостоятельных направления, имеющих специфические черты.

Что определяет выживаемость больных со стабильной ИБС? Европейские [1] и отечественные эксперты [2] обозначают круг прогностически ценных лекарственных средств (класс IA) следующим образом: антитромботические (ацетилсалициловая кислота), статины, бета-адреноблокаторы (после инфаркта миокарда [ИМ]), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) при наличии артериальной гипертонии (АГ), сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности (ХСН) или дисфункции левого желудочка. Следует оговориться, что ИАПФ целесообразны для терапии всех пациентов с доказанной патологией системы кровообращения (В). Бета-адреноблокаторы (БАБ) традиционно применяются при от-

Сведения об авторе:

Соколов Иван Михайлович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

сутствии противопоказаний у всех больных с ИБС, так как прогностическая ценность этого класса, показанная для пациентов, перенесших инфаркт миокарда, привычно переносится на всю популяцию ИБС в целом. Наконец, при невозможности использовать аспирин в качестве альтернативы ему выступает клопидогрел (В). Указанные выше прогностически значимые компоненты лекарственной терапии стабильной ИБС предполагают обеспечение профилактики атеротромботического события за исключением БАБ, за которыми утвердилась репутация лекарственного класса, ответственного за снижение риска аритмической, в том числе и внезапной, смерти.

Ликвидация ишемических симптомов достигается с помощью теперь уже 5 антиангинальных групп: БАБ (IA), антагонистов кальция (IA); периферических вазодилататоров (IC); цитопротекторов (II bB); ингибиторов I_f-каналов синусового узла (II aB); активаторов калиевых каналов (IC); впрочем, последняя группа в России не зарегистрирована. Напомним также, что антагонисты кальция (AK) включают подгруппу дигидропиридиновых (нифедипин, амлодипин, фелодипин и пр.) и подгруппу недигидропиридиновых (верапамил и дилтиазем).

Несомненно, если говорить о лечении стенокардии, то круг медикаментозных воздействий на этом, пожалуй, и замкнётся. Вместе с тем нам представляется, что качество жизни пациента с ИБС — несравненно более широкое понятие и его обеспечение должно включать в себя направления, позволяющие контролировать возможную сопутствующую АГ, частоту желудочковых сокращений (ЧЖС) при постоянной форме фибрилляции предсердий (ФП) и т.п. Следует также заметить, что настоящая работа посвящена анализу возможностей лекарственной терапии и не касается проблем инвазивной стратегии ведения больного с ИБС, без сомнения, крайне важной и перспективной в плане влияния как на выживаемость, так и на качество жизни.

Упоминание о влиянии на частоту сердечных сокращений (ЧСС) позволяет обратить внимание читателя на относительно недавно сформулированную рекомендацию [2] по лечению пациентов со стабильной стенокардией — добиться достижения целевого уровня ЧСС (55-60 ударов в минуту!). Выделение данной задачи в качестве центральной в определённом смысле меняет и наш подход к определению приоритета в стартовой терапии стенокардии, как, впрочем, и характера последующей комбинации при малой эффективности первоначального выбора. Действительно, в настоящее время в арсенале врача есть 3 группы антиангинальных средств, замедляющих ЧСС до целевых значений: БАБ, недигидропиридиновые АК, ингибиторы I_f-каналов.

БАБ — группа неоднородная, распадающаяся на подгруппы по принципу селективности, липофильности, наличию внутренней симпатомиметической активности (BCA) и особым свойствам (например, вазодилатирующих для карведилола). Одним из кардинальных свойств этого класса является обеспечение замедления частоты сердечного ритма за исключением форм с внутренней симпатомиметической активностью (окспренолол, пиндолол). Упомянутые представители БАБ не используются для лечения пациентов с ИБС!

Ингибиторы I_f-каналов представлены также не так давно зарегистрированным лекарственным средством — ивабрадином.

Антагонисты кальция

На антагонистах кальция остановимся более подробно. Ионы кальция поступают в сократительную клетку через специфические потенциал-зависимые кальциевые каналы. L-тип кальциевых каналов располагается в сердце и сосудах, принимает непосредственное участие в процессах сокращения этих клеток, инактивируется наиболее медленно. Ведущий механизм действия АК основан на уменьшении поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, что приводит к снижению периферического сопротивления сосудов и артериальной вазодилатации, а следовательно — к снижению артериального давления. С этим механизмом связано ещё одно название данного класса — блокаторы медленных кальциевых каналов. Мы уже упомянули о двух подгруппах внутри группы АК — дигидропиридиновых и недигидропиридиновых. Указанное деление связано с отличием как по химической структуре и фармакологическим свойствам, так и с разным спектром их клинического применения. Вазодилатирующий эффект присущ обоим подгруппам АК, хотя он более выражен у дигидропиридинов и определяет их антиишемическое и гипотензивное действие. Дигидропиридиновые АК практически не влияют на сократимость миокарда, не действуют на проводящую систему сердца и, следовательно, не имеют антиаритмических свойств. Кроме этого, дигидропиридины за счет своего вазодилатирующего действия рефлекторно увеличивают симпатическую активность, в связи с чем каждый из них обладает тахикардальным эффектом той или иной степени выраженности. Данная подгруппа АК относится к пульс-увеличивающим лекарственным средствам.

Сохраняя вазодилатирующий эффект, недигидропиридины обладают достаточно выраженным отрицательным инотропным действием, подавляют активность синусового узла и замедляют атриовентрикулярную (AB) проводимость. Последние эффекты в

сочетании со снижением тонуса симпатической нервной системы обуславливают урежение частоты сердечных сокращений. Недигидропиридины, таким образом, относятся к АК, замедляющим пульс, и это свойство главным образом определяет их сходство с БАБ. К этой подгруппе АК относятся фенилалкиламины (верапамил), бензотиазепины (дилтиазем). Недигидропиридиновые АК замедляют ЧСС в меньшей степени, чем БАБ. В максимальной дозе дилтиазем урежает ритм на 6,9 уд/мин, а верапамил — на 7,2 уд/мин по сравнению с уменьшением ЧСС на 15 уд/мин при назначении атенолола или метопролола [3].

Недигидропиридиновые блокаторы антагонисты кальция верапамил и дилтиазем достаточно часто используются для контроля ЧЖС при постоянной форме ФП, однако эти препараты (особенно верапамил) не должны применяться у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. Представляется целесообразным использовать представителей этой группы лекарственных средств для длительного применения у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких [4]. АК противопоказаны при синдроме Wolff-Parkinson-White (WPW), так как они, за-

медляя АВ проведение, улучшают проведение по дополнительным путям.

Последние поколения АК представлены, с одной стороны, лекарственными средствами с длительной циркуляцией в крови (амлодипин), с другой — препаратами с замедленным и контролируемым высвобождением (верапамил СР).

Основные эффекты и главные противопоказания, определяющие выбор лекарственной группы, предлагаются в табл. 1.

Настоящий интерес к лекарственным средствам, замедляющим ЧСС, возник не на пустом месте. В реальной клинической практике назначение БАБ пациентам, нуждающимся в обеспечении целевых значений ЧСС при документированной ИБС, не превышает и половины всех случаев, а средняя ЧСС покоя у этой категории больных на фоне лечения, как правило, превышает 70 уд/мин. Используемые дозировки БАБ в 2-2,5 раза ниже рекомендованных. Частота применения альтернативных вариантов замедления ЧСС ничтожно мала. В мета-анализе клинических испытаний, включавшем 55 315 больных после ИМ [5], менее половины всех больных получали «средние» дозы, ко-

Таблица 1. Основания для выбора лекарственной пульс-урежающей группы

Лекарственная группа	Эффекты	Противопоказания
БАБ	<ul style="list-style-type: none"> — Снижение потребности в кислороде за счёт уменьшения ЧСС — Снижение силы сердечных сокращений — Снижение автоматизма предсердий и желудочков, АВ-узла и системы Гиса-Пуркинье — Снижение АД — Улучшение перфузии миокарда за счет уменьшения диастолического давления в левом желудочке и удлинения диастолы — Антиаритмическое действие (в т.ч. антифибрилляторное) 	Гипотензия; периферический обструктивный атеросклероз; синдром Рейно; выраженная синусовая брадикардия (менее 50 в мин); синдром слабости синусового узла; АВ-блокада 2–3 степени; бронхиальная астма; обострение хронической обструктивной болезни лёгких; острая сердечная недостаточность; декомпенсация ХСН
Недигидропиридиновые АК	<ul style="list-style-type: none"> — Системная и коронарная вазодилатация за счет угнетения поступления кальция в клетки через кальциевые L-каналы — Улучшение диастолической функции миокарда — Снижение сократимости миокарда, ЧСС и атриовентрикулярной проводимости — Снижение АД — Антиаритмическое действие 	Гипотензия; острая и хроническая сердечная недостаточность*; выраженная синусовая брадикардия (менее 50 в мин); синдром слабости синусового узла; синдромы WPW и Lown-Ganong-Levine (LGL), АВ-блокада >2 степени
Ингибиторы I _r -каналов	<ul style="list-style-type: none"> — Снижение ЧСС за счёт прямой ингибиции I_r-каналов синусового узла — Не оказывают влияния на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также сократительную способность миокарда, процессы реполяризации желудочков 	Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; исходная частота сердечных сокращений в покое <60 уд/мин; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная блокада III степени; синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; наличие искусственного водителя ритма; выраженная артериальная гипотензия (САД <90 мм рт.ст. и ДАД <50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 по классификации Чайлд-Пьюга); одновременное применение с сильными ингибиторами цитохрома Р 4503А4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоназол, интраконазол), антибиотиками из группы макролидов (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеаз (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон

*АК, замедляющие ЧСС (верапамил и дилтиазем), могут использоваться лишь у больных с начальными стадиями ХСН (I-II ФК без застойных явлений), особенно у пациентов с преимущественно диастолической ХСН (уровень доказательности С)

торые в свою очередь были значительно меньше рекомендованных. Только 37% больных получали 75 мг метопролола (рекомендовано 200 мг), 50% больных получали 50 мг атенолола (рекомендовано 100 мг), 50% больных получали 5 мг бисопролола (рекомендовано 10 мг).

В этом контексте весьма показательны результаты программы АЛЬТЕРНАТИВА [6]. На момент начала программы лишь половина больных в качестве антиангинальной терапии получали БАБ. Чуть более четверти пациентов принимали антагонисты кальция, причем частота назначения пульс-урежающих АК крайне низка: дилтиазем — 4% пациентов; верапамил — 4,9% пациентов. Далее в ходе исследования БАБ были отменены в течение последнего года терапии у 41% пациентов (21% — по причине неудовлетворительной эффективности; 28,3% — из-за нежелательных эффектов). Среди объяснений сложившейся ситуации — сопутствующая патология, ограничивающая применения БАБ, риск и опасение побочных эффектов, свойственных БАБ, невысокая приверженность лечению.

Однако вернёмся к существующим ныне возможностям обеспечить целевой уровень ЧСС и попытаемся сформулировать ряд дополнительных показаний, определяющих выбор препарата, урежающего ЧСС, для пациента со стенокардией.

БАБ без ВСА: АГ, после ИМ, ХСН (карведилол, бисопролол, метопролола сукцинат замедленного высвобождения и небиволол) [7], фибрилляция предсердий (ФП), желудочковые формы нарушения сердечного ритма.

АК: АГ, ИМ при непереносимости БАБ, вазоспастический генез стенокардии, наджелудочковые формы нарушения сердечного ритма, в частности ФП. Верапамил в случаях непереносимости БАБ может назначаться при ИМ и после ИМ без выраженной ХСН [7].

В отношении дополнительных показаний к выбору ивабрадина ситуация видится неоднозначной. Снижение риска госпитализаций по поводу ХСН в исследовании SHIFT [8] происходило при добавлении ивабрадина к базовой терапии ХСН, включавшей в себя в том числе и БАБ, которые в свою очередь применялись в дозировках, не соответствующих рекомендованным (в среднем в 2 раза ниже!). Поэтому заявлять о несомненной самостоятельной роли ингибитора I_f-каналов в улучшении прогноза пациентов ХСН по крайней мере пока представляется несколько преждевременным. Кроме того, ни в исследовании SHIFT, ни в исследовании BEAUTIFUL не было продемонстрировано снижение СС смертности при применении ивабрадина. Видимо, это одна из причин, почему препарат до сих пор не одобрен FDA.

Таким образом, при наличии особых оснований к назначению АК (см. выше) либо невозможности применить БАБ по той или иной причине именно недигидропиридиновые АК становятся группой выбора для пациента со стенокардией.

Мы предложили читателю перечень клинических ситуаций, когда использование представителя подгруппы недигидропиридиновых АК верапамила видится наиболее целесообразным. Следующий раздел настоящей публикации позволит убедиться, насколько эти положения справедливы с позиций медицины, основанной на доказательствах.

Верапамил

У верапамила довольно славная «доказательная биография». Более 20 лет назад антиишемический эффект верапамила и его влияние на смертность пациентов с ИМ изучались в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) DAVIT-1 и DAVIT-2 (The Danish Verapamil Infarction Trial I- II) [9, 10]. Начиная со 2-й недели после перенесенного ИМ пациенты получали верапамил (120 мг 3 раза/день) или плацебо. Назначение верапамила позволило достоверно снизить общую смертность на 22%, число повторных ИМ — на 27% и число сердечнососудистых осложнений — на 21%. Эти результаты сравнимы с эффектом БАБ, показанным в Гётеборгском исследовании и РКИ MIAMI [11, 12]. У пациентов с сопутствующей АГ отмечен еще более выраженный эффект: частота повторных ИМ снизилась почти вдвое (на 47%), а ча-

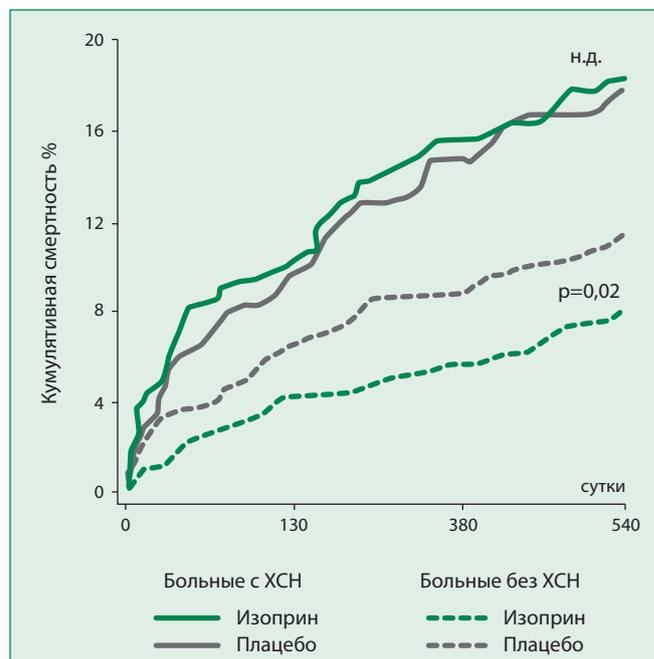


Рис. 1. Верапамил снижает смертность у больных после инфаркта миокарда без ХСН на 36% (DAVIT II; n=1775) [10]
н.д. — недостоверно

стота сердечно-сосудистых осложнений — более чем на треть (на 34%). Снижение смертности было обусловлено уменьшением числа повторных ИМ и случаев внезапной смерти и наблюдалось преимущественно у пациентов, не имеющих сердечной недостаточности на момент включения в исследование (рис. 1).

Назначение верапамила привело к достоверному снижению АД и ЧСС по сравнению с плацебо. Кроме того, в его группе почти в 2 раза меньше пациентов прервали лечение из-за возникновения приступов стенокардии. Консолидированный вывод РКИ гласил: препарат достоверно снижает у больных с документированной ишемией миокарда частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, а у больных после ИМ без признаков ХСН увеличивает выживаемость и уменьшает частоту реинфаркта [9, 10].

В РКИ CRIS (A controlled Trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the Calcium Antagonist Reinfarction Italian Study) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и не имевших выраженной сердечной недостаточности, назначение верапамила ассоциировалось с уменьшением числа приступов стенокардии и частоты повторных ИМ [13]. Верапамил замедленного высвобождения (480 мг в сутки) в РКИ AP-SIS (The Angina Prognosis Study in Stockholm) показал свою сопоставимость с «классическим» БАБ метопрололом (ретардированная форма в дозе 200 мг 1 раз/сут) по влиянию на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частоту нефатального ИМ у 809 больных со стабильной ИБС [14]. В частности сердечно-сосудистая смертность была в каждой из групп 4,7%. Следует также подчеркнуть, что на фоне приема верапамила достоверно снижался показатель агрегации тромбоцитов.

Таким образом, в соответствии с данными закончившихся РКИ верапамил доказал свое положительное влияние на выживаемость у больных как после ОИМ, так и со стабильно протекающей ИБС.

Не менее пристально верапамил изучался и при АГ. В исследование VHAS (The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study) были включены более 1400 больных со 2-й и 3-й степенью АГ (АД > 160/95 мм рт.ст.) [15]. Часть больных начинала лечение с верапамила-ретарда, часть больных — с хлорталидона (этот препарат является стандартом диуретика). По истечении 30 дней в случае недостаточного эффекта к лечению добавляли каптоприл. В группах верапамила и хлорталидона, зафиксировано одинаковое и статистически достоверное снижение АД. Не было выявлено достоверных различий в частоте сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности между двумя режимами лечения. Через 2 г. наблюдения частота сердечно-сосудистых событий в группе верапамила со-

ставила 42 на 707 чел., а в группе хлорталидона — 43 на 707 чел. В то же время продемонстрированы метаболические преимущества верапамила по сравнению с хлорталидоном. В проспективной же части исследования VHAS [15] в ходе 4-летнего наблюдения с участием 498 больных с АГ, получавших верапамил либо хлорталидон, при ультразвуковом исследовании артерий констатируется замедление скорости прогрессирования атеросклеротического процесса на фоне применения верапамила (определяемое по величине показателя толщина интимы/медиа сонных артерий). Результаты РКИ VHAS с учётом проведённого ранее РКИ SLIP (Study on Lipids with Isoptin Press) [16] могут рассматриваться как доказательство прямого антиатеросклеротического действия верапамила. В немалой степени именно благодаря этим исследованиям АК получили в своё время новое показание в качестве антигипертензивного средства — атеросклероз сонных артерий у пациента с АГ [17].

В настоящей работе мы сконцентрировали внимание на наиболее исследованном представителе недигидропиридинов — верапамиле. Применительно к выбранной тематике (ведение пациентов со стабильной стенокардией) речь должна идти о варианте продлённого действия — верапамиле ретард или СР.

Безопасность и высокая антигипертензивная эффективность длительно действующего верапамила СР были показаны также в рандомизированном многоцентровом исследовании EVERESTH (Evaluation of VERapamil for Efficacy, Safety and Tolerability in the management of Hypertension). В РКИ были включены 13 755 больных с впервые выявленной АГ [18]. В течение полугода большинство пациентов достигали оптимального уровня АД: приём 240 мг препарата в сутки снижал давление у 74,4% пациентов с АГ, при увеличении дозировки верапамила до 360 мг целевой уровень оказывался достижимым уже 85,7% пациентов (рис. 2).

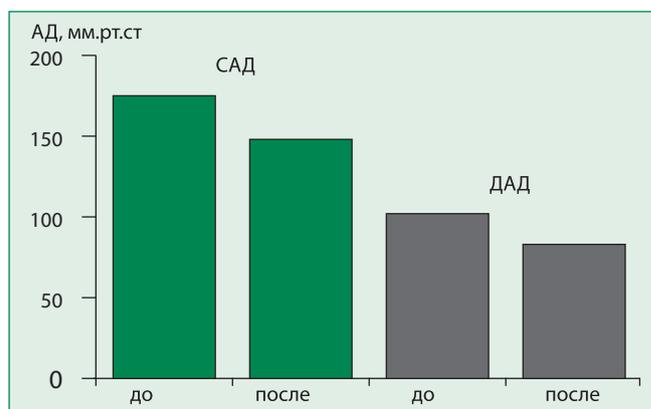


Рис. 2. Антигипертензивная эффективность верапамила СР в РКИ EVERESTH [18]

В сравнительном проспективном двойном слепом РКИ VAMPHYRE (Effect on autonomic function of Verapamil SR versus Amlodipine in Patients with mild-to-moderate Hypertension at Rest and During Exercise) в течение 8-недельной терапии изучалось влияние верапамила СР в дозе 240 мг и амлодипина в дозе 5 мг на симпатическую активность у 145 больных АГ с уровнем ДАД от 95 до 110 мм рт.ст. Эффективность препаратов в отношении снижения АД была одинаковой, однако верапамил СР в отличие от амлодипина больше снижал активность симпатической нервной системы, что выражалось в повышении чувствительности барорецепторов и уменьшении концентрации сывороточного норадреналина [19].

Несмотря на то, что в последних европейских рекомендациях по АГ подвергается сомнению обоснованность рекомендации снижать САД ниже 130 мм рт.ст. у пациентов с сопутствующей ИБС, обеспечение нормотонии как залога уменьшения риска сердечно-сосудистых событий у этой когорты сомнений не вызывает. «До тех пор пока в новых исследованиях не будут получены более убедительные доказательства, целесообразно у больных с сопутствующей ИБС снижать САД до уровня 130–139 мм рт.ст.» [20]. В этой связи сравнительные исследования по эффективности различных схем ведения больных при сочетании АГ и ИБС привлекают интерес клиницистов.

В исследовании INVEST (International Verapamil-SR/trandolapril Study) сравнивались две стратегии ведения больных в возрасте >50 лет с АГ в сочетании с ИБС – на основе АК (верапамила замедленного вы-

свобождения) и БАБ (атенолола) [21]. Первичные исходы – наступление смерти от любой причины, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. Вторичные исходы – сердечно-сосудистая смерть, частота приступов стенокардии, госпитализация в связи с сердечно-сосудистым заболеванием, нежелательные явления и контроль АД. Пациенты получали либо верапамил СР в дозе 240 мг с присоединением ИАПФ трандолаприла 2-4 мг и диуретика гидрохлортиазида 25 мг для достижения целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст. для всех больных и <130/85 мм рт.ст. для больных с СД и нарушением почечной



Рис. 3. Достижение первичной конечной точки в группах исследования INVEST [21]

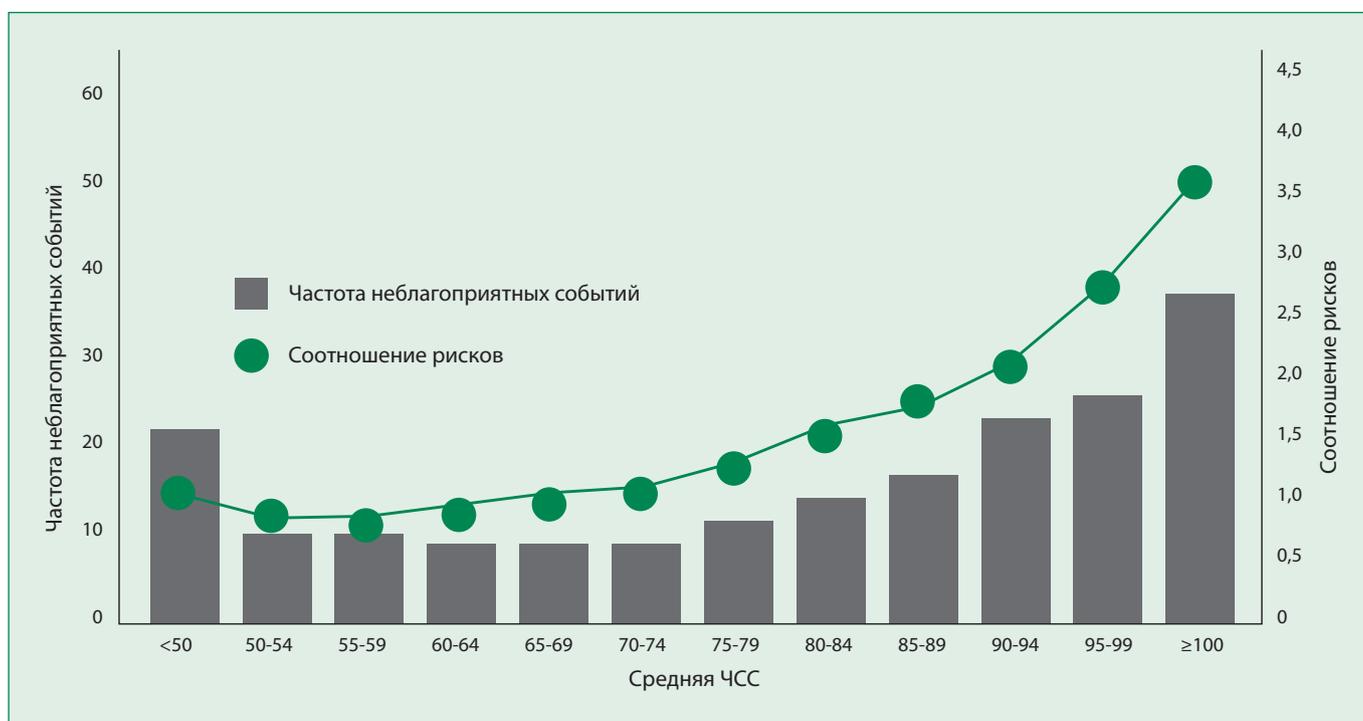


Рис. 4. Минимальное число неблагоприятных исходов отмечается у больных АГ+ИБС при ЧСС покоя 59 уд/мин [21]

функции), либо атенолол 50 мг с присоединением на 2 этапе гидрохлортиазида 25 мг и увеличением в дальнейшем дозы БАБ до 100 мг и диуретика до 50 мг, а затем назначения трандолаприла 2 мг при необходимости. При наличии СД, почечной дисфункции или сердечной недостаточности все больные с начала исследования либо с верапамилем, либо с атенололом получали трандолаприл в дозе 2 мг.

Результаты INVEST демонстрируют, что стратегия лечения на основе применения верапамила столь эффективно уменьшает показатели смертности, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и инсультов, как и стратегия, основанная на БАБ (рис. 3).

Контроль за уровнем АД был одинаковым через 2 г. лечения: АД < 140/90 мм рт.ст было у 71,7% больных, получавших лечение на основе АК в комбинации с ИАПФ, и у 70,7% больных, получавших лечение на основе атенолола в комбинации с тиазидным диуретиком. Вместе с тем антиангинальная эффективность через 2 г. наблюдения оказалась выше в группе верапамила (уменьшение числа приступов стенокардии на 15%). Риск развития сахарного диабета в группе лечения верапамилем СР был на 15% ниже, чем в группе атенолола. Таким образом, INVEST демонстрирует, с одной стороны, одинаковое влияние исследуемых препаратов на смертность, а с другой — лучшие метаболический и антиангинальный эффекты верапамила СР [21].

В последние годы РКИ INVEST обычно упоминается в связи с РКИ ASCOT, в ходе которого установлено, что терапия больных АГ с множественными факторами риска, основанная на амлодипине±периндоприл, даёт преимущества по сравнению с терапией, основанной на атенололе±тиазид, по влиянию на все основные сердечно-сосудистые конечные точки, общую смертность и на развитие новых случаев сахарного диабета [22]. Действительно, перспективы применения дигидропиридинового АК и ИАПФ периндоприла для этой категории больных видятся куда более радуж-

ными, чем использование «старых» антигипертензивных средств. Верапамил в РКИ INVEST в прямом соперничестве «не победил» атенолол, но был столь же прогностически ценен, правда, для иной когорты пациентов — ИБС+АГ. С поставленной задачей — доказать свою эффективность, прогностическую значимость — верапамил справился в полной мере. Более того, при сравнении с БАБ верапамил обеспечивал более высокое качество жизни, достоверно снижая частоту приступов стенокардии, оставаясь при этом более безопасным. И ещё один весьма важный вывод исследования INVEST: вне зависимости от стратегии лечения его успех во многом определяется способностью препарата адекватно снижать ЧСС (рис. 4). Наименьшее абсолютное число неблагоприятных исходов и наименьший риск их развития отмечался при достижении ЧСС покоя в интервале 55-60 уд/мин (59 уд/мин).

Важно, что повышение риска при увеличении ЧСС наблюдается не только у «нелеченых» пациентов, но и у пациентов, получающих антигипертензивную терапию. Следовательно, антигипертензивные средства, не снижающие ЧСС, несомненно, уменьшают общий риск для пациентов, но не влияют на риски, связанные с повышенной ЧСС, на которую необходимо воздействовать с помощью препаратов, замедляющих пульс. Максимальна, таким образом, ценность лекарственного средства, обладающего двумя механизмами влияния на сердечно-сосудистый риск: пульс-урежающим эффектом и антигипертензивным. Верапамил СР обладает дополнительными положительными эффектами, связанными не только с прямым воздействием на синусовый узел, но и со снижением активности симпатической нервной системы за счет понижения уровня норадреналина в плазме (при приеме атенолола тенденция противоположна). Именно в этом видится причина констатированного в РКИ INVEST сравнимого с атенололом уменьшения риска, несмотря на меньшую степень снижения ЧСС на фоне применения верапамила.

Активное внедрение в клиническую практику инвазивных методов диагностики и лечения ИБС инициировало целый ряд исследований, в которых сочетались медикаментозные и интервенционные вмешательства. В исследовании VESPA (Verapamil Slow-Release for Prevention of cardiovascular Events After Angioplasty) вошли 700 больных, перенесших успешное чрескожное коронарное вмешательство (83% — стентирование) и рандомизированно получавших верапамил СР по 240 мг 2 раза в день (n=348) либо плацебо (n=352) в течение 6 мес [23]. Первичная конечная точка — суммарная частота смертей, инфарктов миокарда и реваскуляризации целевой артерии. Ангиографическая конечная точка — уменьшение

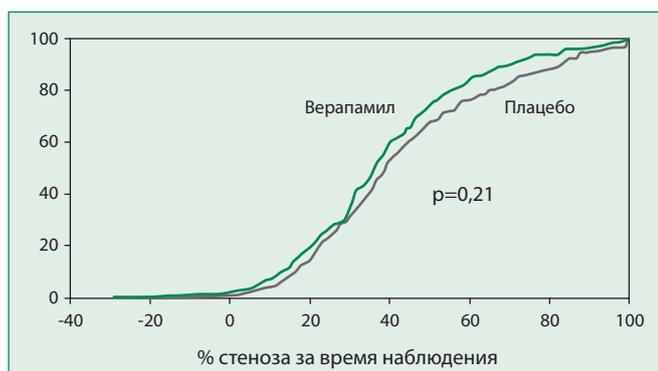


Рис. 5. Кумулятивные кривые распределения процента стеноза за время наблюдения в двух группах лечения [23]

просвета артерии. Срок наблюдения – 1 год. Ангиографическая оценка – через 6 мес. Среди пациентов, обследованных спустя 1 год (95%), верапамил достоверно уменьшал относительный риск комбинированной первичной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация) на 34%: частота конечной точки достигала, соответственно, 19,3% и 29,3% в группе плацебо ($p=0,002$). Риск повторной реваскуляризации снижался на 33%: ее частота составила 17,5% и 26,2%, соответственно.

Ангиографическая первичная конечная точка (поздний рестеноз – спустя 6 мес), оценивавшаяся у 94% участников, также реже регистрировалась в группе верапамила, хотя эта тенденция и не достигала статистической значимости (рис. 5). В то же время, верапамил снижал частоту тяжелого рестеноза (75% и более) на 43% (7,8% в группе верапамила и 13,7% в группе плацебо).

По мнению авторов исследования, верапамил влияет на процесс рестеноза – на трансформацию гладкомышечных клеток, их миграцию и пролиферацию, а также на выработку белков экстрацеллюлярного матрикса [23]. На момент публикации результатов РКИ верапамил позиционировался как вариант антипролиферативной терапии при установке голометаллических стентов.

Заключение

В заключение хотелось бы ещё раз остановиться на характеристиках той группы антиангинальных средств, которой и была посвящена настоящая публикация. Итак, недигидропиридиновые АК являются, несомненно, эффективными и безопасными препаратами

для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь АГ и ИБС. Длительный опыт их применения и результаты РКИ дают основание рекомендовать представителя этого класса верапамила многим больным с патологией сердечно-сосудистой системы. В настоящее время успешно применяется в клинике современная медленно высвобождающаяся форма верапамила (Изоптин СР). Препарат принимается внутрь по 240-480 мг/сут в 1-2 приёма. Данный препарат обеспечивает поддержание необходимого уровня концентрации препарата в течение суток без пиков концентрации, его антиангинальная эффективность может возрастать на протяжении нескольких месяцев регулярного лечения.

Изоптин СР рассматривается, с одной стороны, как альтернатива БАБ при невозможности их использования, с другой – как самостоятельное антиангинальное и антиишемическое пульс-урежающее лекарственное средство с широким спектром показаний.

Изоптин СР показан для лечения стенокардии у больных без ИМ в анамнезе; стенокардии у лиц с ИМ в анамнезе без признаков систолической сердечной недостаточности, с противопоказаниями к БАБ, стенокардии при сопутствующей АГ, диастолической дисфункции левого желудочка, облитерирующем атеросклерозе периферических артерий, безболезненной ишемии миокарда, вазоспастической стенокардии, стенокардии при сопутствующих наджелудочковых формах нарушения сердечного ритма (особенно при наличии постоянной формы ФП, кроме синдромов WPW и LGL), после коронарной ангиопластики и установки непокрытых металлических стентов.

Литература

1. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27(11):1341-1381.
2. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. *Kardiologiyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) suppl 4: 1-46. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) Приложение 4: 1-46).
3. Boden W.E., Vray M., Eschwege E. et al. Heart rate-lowering and -regulating effects of once-daily sustained-release diltiazem. *Clin Cardiol* 2001; 24(1): 73-91.
4. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JACC* 2006; 38(4):1266-1266.
5. Fox K.M., Mulcahy D., Findlay I. et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27:1153-1158.
6. Karpov Iu.A., Deev A.D. The program ALTERNATIVA – investigation of antianginal efficacy and tolerability of coraxan (ivabradine) and assessment of quality of life of patients with stable angina: results of an epidemiological stage. *Kardiologiya* 2008; 48(5):30-5. Russian (Карпов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛТЕРНАТИВА – исследование антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа. Кардиология 2008; 5: 30-35).
7. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost* 2010; 11 (1): 3-62 Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2010; 11 (1): 3-62).
8. Swedberg K., Komajda M., Böhm M. et al on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885
9. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Verapamil in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984; 5: 516-528.
10. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. The effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. (The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 331-401.
11. Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J. et al: Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: A double-blind randomized trial. *Lancet* 1981; 2: 823-827.
12. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-226.
13. Rengo F., Carbonin P., Pahor M. et al., CRIS Investigators. A controlled Trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the Calcium Antagonist Reinfarction Italian Study (CRIS). *Am J Cardiol* 1996; 77: 365-369.
14. Rehnqvist N., Hjelm Dahl P., Billing E. et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76-81.
15. Zanchetti A., Rosei E.A., Palu C.D. et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667-1576.
16. Libretti A., Catalano M. Lipid profile during antihypertensive treatment. The SLIP study. *Drugs* 1993; 46 suppl 2: 16-23.

17. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21:1011-10537.
18. Novo S., Alaimo G., Abrignani M.G. et al. Noninvasive blood pressure monitoring evaluation of verapamil slow-release 240-mg anti-hypertensive effectiveness. *J Cardiovasc Pharmac* 1989; 13 (Suppl 4): S38-41.
19. Lefrandt J.D., Heitmann J., Sevre K. et al. Contrasting effects of verapamil and amlodipine on cardiovascular stress responses in hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:687-692.
20. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-2158.
21. Pepine C.J., Handberg E., Cooper-De-Hoff R. et al. A Calcium Antagonist vs Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805-16.
22. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
23. Bestehorn H.P., Neumann F.J., Büttner H.J. et al. Verapamil Slow-Release for Prevention of cardiovascular Events After Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2160-75.

Поступила 01.04.2011
Принята в печать 08.04.2011