

УДК 616-005; 616-03

Г.А. Барышникова¹, С.А. Чорбинская¹, И.И. Степанова¹, О.Е. Блохина¹, И.В. Зверков¹, Л.В. Масловский¹, Н.Б. Корчажкина², О.М. Масленникова¹

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕРАПАМИЛА И ДИЛТИАЗЕМА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1 А, Москва, Россия, 121359

² Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ, ул. Б. Черкасский переулок, д. 11, Москва, Россия, 109012

В статье рассматриваются вопросы использования недигидропиридиновых антагонистов кальция верапамила и дилтиазема в лечении пациентов с артериальной гипертензией, стенокардией, кардиомиопатией и нарушением ритма сердца, для вторичной профилактики ИБС. Оценивается их кардио-, ангио-, нефропротективное действие, способность предупреждать развитие гипертрофии левого желудочка, возможность применения у больных, перенесших инфаркт миокарда. Обсуждаются проблемы переносимости и безопасности антагонистов кальция пролонгированного действия в сравнении с короткодействующими препаратами.

Ключевые слова: верапамил, дилтиазем, антагонисты кальция, недигидропиридиновые антагонисты кальция, артериальная гипертензия, стенокардия, антагонисты кальция пролонгированного действия.

G.A. Baryshnikova¹, S.A. Chorbinskaya¹, I.I. Stepanova¹, O.E. Blochina¹, I.V. Zverkov¹, L.V. Maslovskiy¹, N.B. Korchazhkina², O.M. Maslennikova¹. **Use of Verapamil and Diltiazem in treating patients at high cardiovascular risk (review of literature)**

¹Central state medical academy of department of presidential affairs of the Russian Federation, 19, build. 1, Marshala Timoshenko str., Moscow, Russia, 121359

²The main medical administration of the Department of presidential Affairs of the Russian Federation, 11, B. Cherkassky pereulok str., Moscow, Russia, 109012

The article deals with usage of nondihydropyridine calcium antagonists — verapamil and diltiazem — in treating patients with arterial hypertension, cardiomyopathy and arrhythmia, for secondary prevention of IHD. Data also concern cardio-, angio- and nephroprotective activity of the medications, their ability to prevent left ventricle hypertrophy, possible usage in patients after myocardial infarction. The authors also discuss problems of tolerance and safety of calcium antagonists with prolonged action vs. those with short-term action.

Key words: verapamil, diltiazem, calcium antagonists, nondihydropyridine calcium antagonists, arterial hypertension, stenocardia, calcium antagonists with prolonged action.

Антагонисты кальция (АК) в настоящее время широко применяются при артериальной гипертензии, при ишемической болезни сердца, при нарушениях сердечного ритма (верапамил и дилтиазем). Поскольку фармакологические свойства антагонистов кальция в значительной степени зависят от химической структуры и продолжительности действия, в 1996 г. Т. Тоуо-Ока и W. Nayler предложили классификацию АК [10], согласно которой были выделены три подгруппы по химическому строению и три поколения АК в зависимости от продолжительности действия.

Все АК снижают периферическое сосудистое сопротивление, но дигидропиридины практически не влияют на миокард и проводящую систему сердца. Верапамил оказывает большее влияние на миокард, снижая активность синусового узла и замедляя атриовентрикулярную проводимость, в значительно меньшей степени влияя на гладкую мускулатуру сосудов. Дилтиазем занимает промежуточное положение, в большей степени влияя на сосуды и в меньшей степени

на миокард по сравнению с верапамилем и в большей степени влияя на миокард, но в меньшей степени на сосуды по сравнению с дигидропиридиновыми АК [5]. Из-за общности фармакологических эффектов в дальнейшем верапамил и дилтиазем объединили термином «недигидропиридиновые АК»: оба препарата снижают сократительную способность миокарда, замедляют предсердно-желудочковую проводимость, уменьшают частоту сердечных сокращений (ЧСС). Поэтому верапамил и дилтиазем иногда называют кардиоселективными или пульс-урежающими АК. Для создания АК II поколения обычно используются специальные технологии, обеспечивающие их пролонгированный эффект за счет модифицированного высвобождения действующего вещества (тогда к названию препарата добавляют аббревиатуру SR или GITS).

Верапамил и дилтиазем можно применять при стабильной стенокардии и артериальной гипертензии в тех случаях, когда β -адреноблокаторы больному

противопоказаны (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) или если они вызывают побочные эффекты (выраженная синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, замедление атриовентрикулярной проводимости, общая слабость и пр.). Верапамил и дилтиазем эффективны для больных, перенесших инфаркт миокарда, но при условии, что у них нет нарушений функции левого желудочка. Дополнительным показанием к назначению этих антагонистов кальция является мерцательная аритмия, наджелудочковая тахикардия, гипертрофическая кардиомиопатия. Важно отметить, что возможно одновременное назначение верапамила или дилтиазема и дигидропиридиновых АК.

Как известно, все АК обладают антигипертензивным действием благодаря их вазодилатирующему эффекту, но верапамил и дилтиазем еще и снижают сердечный выброс. Поскольку фармакологические эффекты дигидро- и недигидропиридиновых АК различны, то отличаются и преимущественные показания для их назначения при АГ [1]. Особое внимание клиницистов привлекают антагонисты кальция с отрицательным хронотропным эффектом, поскольку известно, что стойкое повышение ЧСС является независимым фактором риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Препаратов, способных снизить ЧСС, в арсенале врача не так уж много: бета-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция, а если учесть немалое количество больных, имеющих абсолютные и относительные противопоказания к бета-адреноблокаторам, важность верапамила и дилтиазема в повседневной клинической практике становится очевидной. При изолированной систолической АГ предпочтительны дигидропиридиновые антагонисты кальция, а вот при наличии наджелудочковых нарушений ритма препаратами выбора скорее являются ритм-урежающие верапамил или дилтиазем.

Дилтиазем снижает АД как в положении «лежа», так и «стоя», не вызывая постуральной гипотензии. Степень снижения АД при применении дилтиазема коррелирует с его исходным уровнем (у пациентов с нормальным АД отмечается минимальное влияние на АД), что может оказаться важным при назначении дилтиазема больным стабильной стенокардией без артериальной гипертонии. Дилтиазем сопоставим по антигипертензивной эффективности с ингибиторами АПФ, нифедипином [11], при длительном применении уменьшает выраженность гипертрофии левого желудочка [12].

В крупном рандомизированном клиническом исследовании NORDIL оценивался антигипертензивный эффект и влияние на частоту сердечно-сосудистых осложнений при назначении дилтиазема в сравнении с атенололом, к которому при необходимости можно было добавить диуретик. Исследование продолжалось 5 лет и по завершении его оказалось, что уровни САД и ДАД одинаково успешно контролировались в обеих группах сравнения, точно также не отличались частота

инфаркта миокарда, сердечно-сосудистая смертность, в то время как частота инсульта оказалась достоверно (на 25%!) ниже в группе дилтиазема ($p < 0,05$).

Эффективность недигидропиридиновых антагонистов кальция при остром инфаркте миокарда (ИМ) изучалась в 80-е гг. В Дании были проведены два крупных рандомизированных исследования, в которых изучалось влияние верапамила (360 мг/сутки) на отдаленные исходы острого ИМ: DAVIT-1 и DAVIT-2. Среди больных, леченных верапамилем, смертность и частота повторного нефатального ИМ были в среднем на 20 и 18% ниже, чем в группе плацебо. Кардиопротективный эффект верапамила был наиболее выражен у больных без признаков сердечной недостаточности в остром периоде ИМ (смертность оказалась на 35% ниже) и у больных с ИМ без зубца Q по сравнению с пациентами с передним ИМ с зубцом Q.

Эффективность дилтиазема была изучена в исследовании MDPIT (Multicenter Diltiazem PostInfarction Trial): применение дилтиазема ассоциировалось с некоторым снижением смертности, частоты возникновения повторных инфарктов и резистентной к терапии стенокардии [7]. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью следует избегать применения АК из-за возможного ухудшения прогноза, поскольку есть данные о том, что при сниженной фракции выброса (ФВ), и, тем более, развитии в остром периоде ИМ левожелудочковой недостаточности, прием дилтиазема может увеличить смертность [4]. В подгруппе пациентов со сниженной ФВ дилтиазем повышал риск возникновения и ухудшал течение уже существующей сердечной недостаточности. Наибольшая эффективность дилтиазема была продемонстрирована у больных с ИМ без зубца Q, артериальной гипертонией в анамнезе, без дисфункции левого желудочка, без ИМ в анамнезе [3,8]. Позже была продемонстрирована эффективность дилтиазема пролонгированного действия при остром ИМ в исследовании INTERCEPT у пациентов с первичным неосложненным острым ИМ и с успешным тромболизисом. При наблюдении в течение 6 месяцев частота нефатального ИМ и необходимость в реваскуляризации миокарда оказались достоверно ниже в группе дилтиазема по сравнению с плацебо [2]. В настоящее время верапамил или дилтиазем назначают после перенесенного ИМ главным образом, для обеспечения антиангинального эффекта у пациентов с сохраненной ФВ при наличии противопоказаний к приему бета-адреноблокаторов. Наличие хронической сердечной недостаточности является противопоказанием для назначения всех антагонистов кальция, за исключением амлодипина и фелодипина, не снижающих сократимость миокарда. Но верапамил и дилтиазем способны улучшать диастолическую функцию левого желудочка, особенно развивающуюся на фоне ишемии миокарда. Это можно объяснить уменьшением распространенности ишемии миокарда, благодаря улучшению коронарного

кровотока и уменьшению потребности миокарда в кислороде (уменьшение ЧСС, снижение постнагрузки, снижение сократительной функции миокарда). Антагонисты кальция улучшают почечный кровоток, повышают скорость клубочковой фильтрации, оказывают умеренное натрийуретическое действие. Верапамил и дилтиазем оказывают антисклеротическое действие на почечную паренхиму, благодаря снижению уровня фактора роста и пролиферации фибробластов, улучшают функцию почек у больных с гипертонической нефропатией, не влияют на содержание электролитов. При продолжительном применении дилтиазема и верапамила уменьшается протеинурия, в то время как из дигидропиридиновых производных антипротеинурическое действие было продемонстрировано только у лерканидипина (в исследованиях ZAFRA и DIAL). По данным Pérez-Maraver M. с соавт. пациентам с сахарным диабетом 2-го типа и высоким риском развития диабетической нефропатии для усиления антипротеинурической активности можно к ингибитору АПФ добавлять недигидропиридиновый АК [9].

Дилтиазем успешно используется у диализных больных, особенно в сочетании с ингибиторами АПФ; а после трансплантации почки дилтиазем обеспечивает профилактику недостаточности трансплантата и уменьшает нефротоксичность циклоспорина А, назначаемого с целью иммуносупрессии [6].

Важно отметить, что существует очень немного противопоказаний для назначения антагонистов кальция (абсолютные противопоказания для верапамила и дилтиазема — выраженная систолическая дисфункция левого желудочка, синдром слабости синусового узла и атриовентрикулярная блокада II–III степени). Антагонисты кальция можно назначать при сопутствующих бронхиальной астме и хронической болезни легких, сахарном диабете и подагре, нарушениях липидного обмена, заболеваниях почек. Серьезные побочные реакции при длительном применении антагонистов кальция в средних терапевтических дозах у больных гипертонической болезнью с сохраненной систолической функцией левого желудочка встречаются редко.

Выводы. 1. Для производных дигидропиридина, особенно короткодействующих, характерны реакции, связанные с вазодилатацией (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, сердцебиение, периферические отеки, преходящая гипотония). Брадикардия и нарушения атриовентрикулярной проводимости, нарастающие систолической дисфункции в большей степени характерны для верапамила, в меньшей степени — для дилтиазема. 2. При назначении верапамила в максимальных дозах, особенно у пожилых больных, возможно развитие запоров. Дилтиазем пролонгированного действия переносится лучше короткодействующего. Препарат назначается по 90–180 мг 2 раза в сутки, однако при длительном применении дилтиазема может удлиняться период его полувыведения, что позволяет у ряда больных уменьшать

кратность применения препарата, особенно при соблюдении принципов хронофармакологии. 3. Верапамил и дилтиазем пролонгированного действия обладают антиангинальным, антигипертензивным, антиаритмическим эффектами, входят в группу основных антигипертензивных препаратов и в число препаратов первой линии при лечении стабильной стенокардии, улучшают прогноз после перенесенного не Q-образующего инфаркта миокарда у больных без дисфункции левого желудочка, эффективно снижают частоту желудочковых сокращений у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, обладают нефропротективным действием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 2–12)

1. Рекомендации РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (IV пересмотр), 2010.

REFERENCES

1. Recommendations of RMOAG/VNOK on diagnosis and treatment of arterial hypertension (IV review), 2010 (in Russian).
2. Boden W.E., van Gilst W.H., Scheldewaert R.G. et al. // Lancet. — 2000. — № 355 (9217). — p. 1751–1756.
3. Gibson R.S., Boden W.E., Therous P. et al. // N. Engl. J. Med. — 1986. — № 315. — p. 423–9.
4. Goldstein R.E., Boccuzzi S.J., Cruess D. et al. // Circulation. — 1991. — V. 83. — p. 52–60.
5. Grossman E., Messerli F.H. // Progress in Cardiovascular. — Dis. 2004. — V. 47 (1). — p. 34–57.
6. Hricik D.E., Levine B.S., Adroque H.J. et al. // J. Hum. Hypertens. — 1996. — V. 10 (11). — p. 769–774.
7. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. // N. Engl. J. Med. — 1988. — V. 319. — p. 385–392.
8. Moss A.J., Oakes D., Rubison M. et al. // Am. J. Cardiol. — 1991. — V. 68. — p. 429–433.
9. Nadeau C., Hilton D., Savard D. et al. // Am. J. Cardiol. — 1995. — V. 75. — p. 555–558.
10. Pérez-Maraver M. I., Carrera M.J., Micaló T. et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2005. — V. 70 (1). — p. 13–19.
11. Toyo-Oka T., Nayler W.G. // Blood Pressure. — 1996. suppl. — p. 206–208.
12. Weiss R.J., Bent B. // J. Clin. Hypertens. — 1987. — V. 3 (2). — p. 135–143.

Поступила 11.01.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барышникова Галина Анатольевна (Baryshnikova G.A.);
проф. каф. семейной мед. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук. E-mail: bargalan@mail.ru.

Чорбинская Светлана Алексеевна (Chorbinskaya S.A.);
зав. каф. семейной мед. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук, проф. E-mail: kaffizio@gmail.com.

Степанова Ирина Ираклиевна (Stepanova I.I.);

доц. каф. семейной мед. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, канд. мед. наук. E-mail: kaffizio@gmail.com.

Блохина Ольга Евгеньевна (Blokina O.E.);

асс. каф. семейной мед. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. E-mail: kaffizio@gmail.com.

Зверков Игорь Владимирович (Zverkov I.V.);

проф. каф. терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук. E-mail: kaffizio@gmail.com.

Масловский Леонид Витальевич (Maslovskiy L.V.);

проф. каф. терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО

«Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук. E-mail: lemas3@yandex.ru.

Корчажкина Наталья Борисовна (Korchazhkina N.B.);

зам. нач. Гл. мед. управл. Управления делами Президента РФ, зав. каф. восстановит. мед., лечеб. физкультуры, курортологии и физиотерапии, ФГБУ ДПО «Центральная Государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук., проф. E-mail: kaffizio@gmail.com.

Масленникова Ольга Михайловна (Maslennikova O.M.);

зав. каф. внутр. болезней и проф. мед. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, д-р мед. наук. E-mail: maslennikova@cgma.su.

УДК 616-03

И.И. Степанова¹, С.А. Чорбинская¹, Г.А. Барышникова¹, Н.В. Никифорова², Н.Ф. Покутний³, И.В. Зверков¹, Л.В. Масловский¹, К.В. Котенко⁴

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1 А, Москва, Россия, 121359

² ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28, Москва, Россия, 119002

³ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 11/2, Москва, Россия, 121359

⁴ Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ, ул. Б. Черкасский переулок, д. 11, Москва, Россия, 109012

Внебольничная пневмония является одним из распространенных инфекционных заболеваний органов дыхания. Адекватная терапия внебольничной пневмонии с учетом тяжести заболевания и проблем резистентности возбудителей заболевания является крайне актуальной. В статье изложены современные представления о стандартах терапии внебольничной пневмонии. Описаны результаты собственного исследования, целью которого явилось изучение антибактериальной терапии при лечении внебольничной пневмонии на амбулаторном этапе в период с 2004 по 2012 годы. Проведена оценка соответствия проводимой терапии национальным клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антимикробная терапия.

I.I. Stepanova¹, S.A. Chorbinskaya¹, G.A. Baryshnikova¹, N.V. Nikiforova², N.F. Pokutniy³, I.V. Zverkov¹, L.V. Maslovskiy¹, K.V. Kotenko⁴. **Topical problems of empiric therapy of community-acquired pneumonia in outpatient practice**

¹ Central state medical academy of department of presidential affairs of the Russian Federation, 19, build. 1, Marshala Timoshenko str., Moscow, Russia, 121359

² Federal State Budgetary Institution Polyclinic № 1 of department of presidential affairs of the Russian Federation, 26/28, Sivtsev Vrazhek str., Moscow, Russia, 119002

³ Federal State Budgetary Central clinical hospital with polyclinic of department of presidential affairs of the Russian Federation, 11/2, Marshal Timoshenko str., Moscow, Russia, 121359

⁴ The main medical administration of the Department of presidential Affairs of the Russian Federation, 11, B. Cherkassky per., Moscow, Russia, 109012