

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАКОКИНЕТИКА АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

О. А. КУЗЬМИНА

CLINICAL PHARMACOLOGY, PHARMACOKINETICS OF CALCIUM ANTAGONISTS  
AND THEIR APPLICATION IN MODERN MEDICINE

O. A. KUZMINA

*Харьковский государственный медицинский университет, Украина*

**Показана актуальность проблемы использования антагонистов кальция в различных областях медицины. Рассмотрены различные препараты данной группы, их клиническая фармакология, фармакокинетика и эффективность.**

*Ключевые слова: антагонисты кальция, клиническая фармакология, фармакокинетика, применение.*

**The urgency of the issue of calcium antagonists application in various fields of medicine is shown. Various drugs of this group, their clinical pharmacology, pharmacokinetics and efficacy are discussed.**

*Key words: calcium antagonists, clinical pharmacology, pharmacokinetics, administration.*

Последнее десятилетие ознаменовалось появлением в клинической медицине нового класса препаратов — антагонистов кальция (АК), или блокаторов кальциевых каналов, которые сразу получили всеобщее признание благодаря своим уникальным лечебным свойствам.

Следует отметить, что термины «блокаторы кальциевых каналов» или «блокаторы медленных каналов» не вполне корректны, поскольку АК не блокируют кальциевые (медленные) каналы, а только уменьшают частоту и длительность их открытого состояния [1]. В некоторых работах применяется термин «блокаторы кальциевого входа» [2]. Это тем более неточно, ибо ни один из АК не только не блокирует, но даже не уменьшает вход ионов кальция, например через натрий-кальциевый обменник. Нельзя считать приемлемым и предлагаемый некоторыми исследователями термин «модуляторы кальциевых каналов», так как он подразумевает возможность как подавляющего, так и стимулирующего воздействия [3].

В связи с этим, а также с учетом решения экспертной комиссии ВОЗ, в настоящей работе применяется термин «антагонисты кальция», предложенный первым их исследователем А. Фленкштейном.

АК относятся к группе лекарственных средств, избирательно тормозящих приток ионов кальция по специфическим каналам внутрь клеток. Этим свойством обладают соединения, различные по химической структуре: производные фенилалкиламина, дигидропиридина, бензодиазепина, хиноксалина, хиназолина, пиперазина и др. [4].

Касаясь систематизации АК и учитывая «тропизм» действия (по материалам экспертной ко-

миссии ВОЗ (1987), АК можно условно разделить на две группы:

1. Препараты, преимущественно воздействующие на миоциты сердца, коронарных артерий, на специализированные клетки миокарда, образующие синусовый узел, и на атриовентрикулярное соединение (верапамил, дилтиазем, тиапамил).

2. Препараты, воздействующие на гладкомышечные клетки сосудов:

а) периферических артерий (индапамид, лидофлазин, фелодипин, нифедипин);

б) церебральных сосудов (циннаризин).

Это подразделение является условным, так как «тропизм» препаратов весьма относителен, зависит от концентрации препаратов и индивидуальных реакций функциональных систем организма.

Сказанное имеет значение для понимания сходства и различия в клеточных механизмах действия двух типов вазодилататоров — АК, с одной стороны, и антагонистов  $\alpha$ -адренергических и ангиотензивных рецепторов (АТР) с другой. Вазодилататоры обоих типов предотвращают проникновение внеклеточных ионов  $Ca^{2+}$  в цитозоль гладкомышечных клеток, однако при этом АК инактивируют потенциал-зависимые каналы, в то время как  $\alpha$ -адреноблокаторы (празозин, доксазозин) и антагонисты АТР для ангиотензина II (лозартан, вальсартан) действуют на уровне рецепторозависимых каналов [5]. При этом становится понятным сходство многих кардиальных эффектов  $\beta$ -адреноблокаторов и таких АК, как верапамил и дилтиазем [6].

В последние годы в связи с развитием методики определения концентрации АК в крови стали возможными фармакокинетические исследования, связанные с изучением метаболизма отдельных

видов АК: их биодоступности, распределения, интенсивности распада, выведения, кумуляции у здоровых и больных людей. Это позволило научно обосновать дозировку и режимы использования АК. Наиболее полно изучена фармакокинетика верапамила, нифедипина, дилтиазема и форидона [7]. Выявлено, в частности, что из трех метаболитов верапамила только норверапамил обладает кальций-антагонистической активностью, составляющей около 1/8 активности верапамила [8]. Из организма метаболиты верапамила (в связанном виде) выводятся в основном с мочой и небольшое количество — с калом. Около 90% верапамила, поступившего в кровь, связывается с белками [9].

При внутривенном струйном введении верапамила расчетный объем его распределения составляет 300–400 л. При этом в первую фазу снижение концентрации происходит очень быстро (с «периодом полужизни» около 1,5 мин), в то время как в среднем период полужизни верапамила при струйном внутривенном введении составляет около 5–6 ч [10]. После однократного перорального применения в виде таблеток, верапамил быстро всасывается, и максимальная концентрация его в крови достигается в среднем через 90 мин, а период полужизни этого препарата в данной ситуации составляет в среднем около 5 ч [11].

На основании фармакокинетических исследований верапамила установлено также следующее [12].

1. При лечении больных таблетированным верапамилем рационально распределять суточную дозу взрослым на четыре, детям — на три приема.

2. При необходимости длительного лечения верапамилем целесообразно применение препарата типа «ретард», при этом достаточно принимать препарат два раза в сутки.

3. При недостаточности кровообращения с венозным застоем в печени, при циррозе или жировой дистрофии печени дозу верапамила следует уменьшить примерно вдвое.

4. При одновременном применении верапамила и дигоксина доза дигоксина может быть уменьшена в два раза и более.

Нифедипин после внутривенного или перорального введения почти полностью превращается в неактивные производные пиридина. Выводимое почками количество метаболитов соответствует 80% введенного нифедипина; около 15% выводится через ЖКТ [13]. Около 90% внутривенно введенного нифедипина связывается в основном с альбумином со средним периодом полужизни около 2 ч. При этом скорость очищения плазмы от нифедипина составляет около  $0,8 \pm 0,3$  л/мин, а объем распределения достигает  $106 \pm 38$  л [14]. При пероральном или сублингвальном применении нифедипина в виде капсул наблюдается почти полное (90%) его всасывание. В зависимости от скорости всасывания различают пациентов

«быстро всасывающих», у которых после приема капсулы нифедипина 10 мг в плазме крови через 60 мин достигается его максимальная концентрация 60 мг/мл, и «медленно всасывающих», у которых максимальная концентрация не превышает 20 мг/мл и достигается лишь спустя 2–6 ч после приема капсулы. Соотношение «быстро и медленно всасывающих» лиц составляет 9:3 [5].

В клинике этот феномен имеет существенное значение, так как у пациентов, «быстро всасывающих» препараты, с большей вероятностью могут наступить эффекты передозировки. В то же время у «медленно всасывающих» при тех же дозах перорально принимаемого нифедипина концентрация его в плазме крови может оказаться недостаточной для обеспечения нужного терапевтического эффекта. Период полужизни нифедипина после перорального приема длиннее, чем после внутривенного введения, и составляет около 2,4 ч с индивидуальными колебаниями от 1,9 до 5,9 ч [8].

Таким образом, фармакокинетические исследования показали, что для оказания экстренной помощи рационально сублингвальное применение нифедипина; при длительном лечении больных нифедипином в виде капсул или таблеток, принимаемых перорально, рационально распределение суточной дозы на 4 приема [15].

В крови до 80% дилтиазема связывается с белком, причем другие препараты на подобное связывание не влияют. При внутривенном введении дилтиазема период полужизни варьирует от 2,5 до 28,5 мин [16]. Скорость снижения концентрации дилтиазема составляет 0,9 л/мин.

Однократный пероральный прием препарата в капсулах обеспечивает довольно быстрое всасывание: максимальная концентрация в крови достигается в течение 60 мин. Период полужизни препарата при дозах 60–90 мг колеблется от 3,2 до 4,4 ч, при дозе 120 мг он удлиняется до 4,9–5,6 ч, при дозе 180 мг — до 5,9 ч, а при приеме 210 мг — до 6,9 ч [17].

Таким образом, при лечении больных дилтиаземом (капсулы) в дозах 60–90 мг рационально назначать прием препарата по 6 раз в день, при разовой дозе 120 мг — 4–5 раз в день, при дозе 180–210 мг — 3–4 раза в день.

Н. А. Андреев, В. С. Моисеев [15] приводят сведения о том, что форидон, в отличие от многих других АК, практически не связывается с белками плазмы крови. Неизмененный форидон в моче не обнаруживается. Известно 5 его метаболитов. Большая их часть выводится уже в первый день после одноразового приема, причем из общего количества 49% метаболитов выводится через почки и 45% — с калом. В работе А. С. Румянцева с соавт. [18] показано, что объем распределения форидона составляет  $1313 \pm 33,8$  л, и это свидетельствует о весьма высоком (во много раз больше, чем у других АК) восприятии этого препарата тканями. При пероральном применении форидона

он всасывается практически полностью. Период полуабсорбции в эксперименте составляет около 1,4 ч, а концентрация препарата достигает максимума к 4-му часу и сохраняется на существенно высоком уровне в течение 8 ч [19].

Из фармакокинетических данных следует, что для обеспечения стабильного уровня форидона в крови рационально принимать этот препарат перорально 3–4 раза в сутки.

Введение в клиническую практику АК оказало влияние на эффективность лечения больных с гипертензией, ишемической болезнью сердца, сосудистыми заболеваниями мозга. Препараты этой группы заняли прочное место в лечении наджелудочковых аритмий, бронхиальной астмы, атеросклероза [19]. Как отмечают S. Rotevatu, G. Greve [20], в настоящее время АК являются препаратами выбора при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при гипертонической болезни и вегетативно-сосудистой дистонии по гипертоническому типу. Особенно важно широкое внедрение в акушерскую практику научных разработок, касающихся особенностей действия, дифференцированных показаний к применению различных АК, их дозировки, минимизации побочных эффектов.

Говоря об АК с разнообразными фармакологическими свойствами, следует иметь в виду, что в клинической практике под разными патентованными названиями используются виды этих препаратов, указанные в приводимой таблице.

Из группы АК, используемых для лечения артериальной гипертонии (АГ), обычно назна-

чают верапамил, нифедипин и дилтиазем [5], обладающие эффектами вазодилатации и снижения периферического сосудистого сопротивления. Верапамил, нифедипин и дилтиазем оказывают примерно одинаковое гипотензивное действие, не вызывают ортостатической гипотонии, не оказывают отрицательного влияния на обмен липидов, поддерживают почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, уменьшают почечное сосудистое сопротивление и улучшают в целом работу почек [16].

Информация о побочных действиях АК практически отсутствует, так как эти препараты обычно хорошо переносятся больными. Большинство исследователей доказали отсутствие отрицательных реакций — кратковременных и длительных — при введении АК. Нередко АК приходится назначать на длительное время больным, у которых имеются различные нарушения углеводного или липидного обмена. Важно учитывать не только гемодинамические, но и метаболические эффекты АК, в частности их влияние на обмен глюкозы и липидов. Установлено, что ионы кальция играют существенную роль в физиологических и биохимических процессах, связанных с метаболизмом глюкозы.

Данный эффект достигается тем, что кальций проникает внутрь  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, от чего в значительной мере зависит секреция инсулина и глюкагона; кальций изменяет чувствительность гепатоцитов к действию глюкагона и, таким образом, влияет на продукцию глюкозы печенью, стимулируя гли-

**Международные и патентованные названия основных антагонистов кальция  
(по Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенскому, 1997)**

Международное название	Патентованные коммерческие названия
<i>Производные фенилалкиламина:</i>	
Верапамил	Изоптин, финоптин, лекоптин, калан, вералог, азупамил, верапабене, дигновер, кардиолюкс, беркатенз и др.
Галлопамил	Прокорум
<i>Производные бензотиазипина</i>	
Дилтиазем	Кардил, тилдием, тиакем, дилзем, дилзен, кардизем, гербессер, дилакор, дилкардин, алдизем, ангизем, аподилтиаз, бритиазим и др.
Клентиазем	—
<i>Производные дигидропиридина:</i>	
Нифедипин	Адалат, коринфар, кордипин, фенигидин, прокардин, нифелат, гипернал, нифегексал, нифебене, кальцигард, кордафен, кальгард и др.
Амлодипин	Норваск, амлор, истин и др.
Исрадипин	Ломир, прескал, дайнацирк и др.
Лацидипин	Лаципил
Никардипин	Карден, баризин, пердипин, нердипин, локсен, антагонил и др.
Нимодипин	Нимотоп, немотан
Нисолдипин	Сискор, баймикард
Нитрендипин	Байпресс, байотензин, байпресол, унипресс, нитрепин, лузопресс
Риодипин	Форидон, риосидин
Фелодипин	Плентил, флодил, модип, силендил, ренедил

когенолиз и глюконеогенез; уплотняя клеточную мембрану, ионы кальция тем самым снижают ее проницаемость для различных веществ, включая глюкозу [12].

Нежелательные последствия при применении АК могут быть связаны с вазодилатацией, что клинически проявляется головной болью, покраснением лица, головокружением, отеком лодыжек [17]. Рефлекторная тахикардия при лечении нифедипином может купироваться одновременным назначением  $\beta$ -адреноблокаторов. На атриовентрикулярную проводимость влияют только верапамил и дилтиазем, поэтому при наличии нарушений сердечного ритма следует отдавать предпочтение нифедипину. При лечении АК возможно ухудшение сократимости сердца, так как она зависит от уровня концентрации кальция в крови [21]. При наличии левожелудочковой недостаточности лучше назначать нифедипин, поскольку он оказывает наименьшее отрицательное инотропное действие.

АК используют для терапии гипертонических кризов. Они эффективны при сочетании АГ и ишемической болезни сердца (ИБС). Их можно применять при наличии ряда сопутствующих заболеваний — бронхиальной астмы, болезней периферических сосудов, гиперлипидемии, сахарного диабета, гипокалиемии, заболевании почек, депрессии [19]. Доказано, что нифедипин, нитрендипин и исрадипин являются эффективными антигипертензивными средствами для лечения больных с АГ и в средних терапевтических дозах снижают диастолическое АД в среднем на 13%, не оказывая при этом отрицательного хроно- и инотропного эффекта. На параметры кардиогемодинамики эти препараты оказывают практически одинаковое влияние [6].

АК можно сочетать с различными гипотензивными препаратами:  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторами, аминофиллином и клонидином [13], диуретиками [14], ингибиторами ренин-ангиотензинной системы [15]. Однако особых преимуществ сочетанной терапии в сравнении с монотерапией АК не отмечено.

Нарушения функции левого желудочка при АГ могут происходить как при наличии, так и при отсутствии его гипертрофии. Обратное развитие гипертрофии и нормализация сердечной деятельности зависят не только от снижения АД, но и от особенностей механизма действия гипотензивных препаратов, в частности, влияния их на нейрогуморальные факторы [22].

Из известных в нашей стране АК нифедипин — препарат наиболее часто назначаемый в качестве антиангинального и антигипертензивного средства. Это преимущественно периферический артериальный дилататор, он способен также снижать повышенное давление наполнения левого желудочка благодаря улучшению сердечной деятельности [5]. Нифедипин оказывает и коронародилатирующее действие, он может устранить ко-

ронарный спазм, причем как в стенозированной, так и в нормальной коронарной артерии. По силе вазодилатирующего эффекта нифедипин превосходит верапамил. Он не вызывает замедления атриовентрикулярной проводимости и брадикардии, но способен вызывать нежелательную для больных со стенокардией тахикардию, которую можно устранить с помощью комбинации его с  $\beta$ -адреноблокаторами. Тахикардия, вызываемая нифедипином, а также положительный инотропный эффект, служат проявлением рефлекторной стимуляции симпатической активности в ответ на гипотензию. Таким образом, нифедипин вызывает снижение АД, улучшение функции в отдельных сегментах левого желудочка, умеренное учащение частоты сердечных сокращений и повышение сердечного выброса [6].

Результаты экспериментов на животных и клинические исследования указывают на то, что помимо ренопротективного действия, связанного с антигипертензивной активностью, АК могут оказывать дополнительный, специфический эффект, замедляющий прогрессирование гестоза. Роль АК в лечении АГ продолжает увеличиваться.

По данным большинства исследователей, внутривенное или пероральное назначение АК, а также длительное их применение не вызывают нарушений углеводного обмена и уровней основных гормонов, регулирующих метаболизм глюкозы (инсулина, глюкагона, адреналина, кортизола) у больных АГ или ИБС [22].

Сравнительно новые АК — нитрендипин, ниткардипин и нисолдипин также не оказывают заметного влияния на базальные концентрации глюкозы и на уровень инсулина в плазме крови больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом [10].

Повышенный интерес исследователей вызывает и возможное влияние АК на метаболизм липидов и липопротеидов. По данным большинства авторов, АК незначительно влияют на концентрацию липидов и липопротеидов в крови при длительности лечения от нескольких недель до 5 лет [19]. Нифедипин замедляет прогрессирование коронарного атеросклероза, судя по динамике появления новых стенозов, обнаруживаемых при количественной оценке повторных коронарных ангиограмм [7].

Представленный обзор данных литературы свидетельствует о том, что АК являются высокоэффективными лекарственными препаратами, которые могут быть полезными при терапии многих заболеваний различного происхождения. В последнее время в литературе появились работы по изучению токолитического и антигипертензивного действия АК на сократительную деятельность матки во время беременности и в родах [23]. Результаты этих исследований позволяют грамотно корректировать терапию при угрожающих абортах, преждевременных родах и аномалиях родовой деятельности.

## Литература

1. Содержание и распределение катехоламинов в матке женщин во время беременности и родов / В. В. Ракицкая, В. Г. Шаляпина, О. Н. Аржанова и др. // Акуш. и гинекол.— 1991.— № 10.— С. 20–22.
2. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis / S. Cascinu, A. Fedeli, S. L. Fedeli, G. Catalano // Eur. J. of Canc.— 1994.— Vol. 30 B, № 4.— P. 234–236.
3. Огороков А. Н. Лечение болезней внутренних органов.— Минск: Высш. шк., 1996.— Т. 3, кн. 1.— 446 с.
4. Ремнева О. В. Современный подход к патогенезу, диагностике, профилактике и лечению патологического прелиминарного периода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Барнаул, 1996.— 16 с.
5. Effect of oxytocin receptor and p2-adrenoceptor blockade on myometrial oxytocin receptors in parturient rats / T. Engstrom, P. Bratholm, H. Vilhardt, N. J. Christensen. // Biol. Reprod.— 1999.— Vol. 60, № 2.— P. 322–329.
6. Пиганова Н. Л. Эндотелины и их роль в акушерской патологии // Акуш. и гинекол.— 1995.— № 2.— С. 9–11.
7. Application of ice water to the face in initial treatment of supraventricular tachycardia / M. Aydin, K. Baysal, S. Kucukoduk et al. // Turkish J. of Pediatr.— 1995.— Vol. 37, № 1.— P. 15–17.
8. Климов А. Н., Никольцева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руков. для врачей.— СПб.: Питерком, 1999.— 512 с.
9. Balais S. Y., Prado W. A., Alves-do-Prado W. Antagonistic effects of trifluoperazine, imipramine, and chlorpromazine against acetylcholine-induced contractions in isolated rat uterus // Chung. Kuo. Yao. Li. Hsueh. Pao.— 1997.— Vol. 18, № 2.— P. 97–100.
10. Cameron I. T., Campbell S. Nitric oxide in the endometrium // Hum. Reprod. Update.— 1998.— Vol. 4, № 5.— P. 565–569.
11. Рамазанов В. В., Бондаренко В. А. Сравнительное исследование холодового и гипертонического шока эритроцитов в растворе NaCl // Пробл. криобиол.— 1996.— № 1.— С. 34–36.
12. Challis J. R. Molecular aspects of preterm labor // Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.— 1998.— Vol. 153, № 5–6.— P. 263–270.
13. Chan K. K., Robinson G., Pipkin F. B. Differential sensitivity of human nonpregnant and pregnant myometrium to calcitonin gene-related peptide // J. Soc. Gynec. Inv.— 1997.— Vol. 4, № 1.— P. 15–21.
14. Differential expression of transforming growth factor-beta 1 and transforming growth factor-beta receptors in myometrium of women with failed induction of labor, no labor, and preterm labor / N. Chegini, C. Ma, J. Davis et al. // J. Soc. Gynec. Inv.— 1999.— Vol. 6, № 5.— P. 258–263.
15. Андреев Н. А., Моїсеев В. С. Профилактика та лікування ішемічної хвороби серця // Нова медицина.— 2002.— № 8.— С. 13–17.
16. Раевский А. Г., Соболева Т. А. Опыт применения эпидуральной анестезии в акушерстве // Инфекция в акушерстве, гинекологии и перинатологии: Пленум Рос. ассоц. акуш.-гинекол.— Саратов, 1999.— С. 135–137.
17. Chuileannain F. N., Brennecke S. Prediction of preterm labour in multiple pregnancies // Baill. Clin. Obst. Gynaec.— 1998.— Vol. 12, № 1.— P. 53–65.
18. Румянцев А. С., Пантелеев И. Л., Ситцевая И. Б. Клиническая кардиология.— СПб.: Наука, 1995.— 311 с.
19. Colin Attack, Tor Magnusson A. Procedure for the isolation of noradrenaline (together with Adrenaline), dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly acidic cation exchange resin. // Acta Pharm. et Toxicol.— 1987.— Vol. 42.— P. 35–57.
20. S. Rotevatu, G. Greve Treatment of ischemic illness of heart by antagonistics of calcium // Br. J. Anaesth.— 2000.— Vol. 52, № 5.— P. 172–176.
21. Прохоров Т. П. Состояние центральной и периферической гемодинамики при артериальной гипертонии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2000.— 25 с.
22. Сергеев П. П. Особливості дії гіпотензивних препаратів та їх вплив на нейрогуморальні фактори при гіпертонічній хворобі // Лік. і діагност.—2002.— № 2.— С. 12–22.
23. Nikollisz S., Grafield U. L. Role of preparats of calcium in the uterus and cervix: implications for the management of labor // J. Perinat. Med.— 1996.— Vol. 22, № 5.— P. 228–235.

Поступила 10.11.2005