

Верапамил (изоптин) с точки зрения медицины, основанной на доказательствах

Д.В. Преображенский, Т.А. Батыралиев, А.В. Соплевенко,
З.Т. Астахова, Б.А. Сидоренко

Медицинский центр Управления делами Президента РФ, г. Москва

21 марта 1959 г. Фердинанд Дегель (Ferdinand Degel) синтезировал вещество D 365, которое получило название «ипровератрил», а впоследствии было названо «верапамил». В 1962 г. А. Хейдланд (A. Heidland) и соавт. сообщили об антигипертензивном действии верапамила. 1 сентября 1963 г. в Германии верапамил разрешен к клиническому применению в качестве антиангинального препарата под коммерческим названием «изоптин». Несмотря на это разрешение, механизмы действия верапамила оставались неизвестными. По некоторым фармакологическим свойствам он напоминал β -адреноблокатор, поэтому изоптин характеризуется как «коронародилататор с β -симпатолитическими свойствами». В ноябре 1963 г. физиолог Альбрехт Флекенштейн (Albrecht Fleckenstein) начал изучение механизмов антиангинального действия верапамила и в 1964 г. пришел к заключению, что верапамил тормозит электромеханическое сопряжение в сердце. Действие верапамила на сердце напоминает эффект удаления ионов кальция из внеклеточной среды. Кардиодепрессорное действие верапамила может быть быстро нейтрализовано при добавлении ионов кальция в среду. Эти данные послужили А. Флекенштейну основанием охарактеризовать верапамил как «антагонист кальция» [77-80]. За 4 десятилетия клинического использования данного препарата всесторонне изучены его фармакодинамические и фармакокинетические эффекты, а также определены его сходства и различия с другими антагонистами кальция. Установлена высокая эффективность верапамила при лечении вазоспастической стенокардии, стенокардии напряжения, артериальной гипертензии, пароксизмальной реципрокной АВ-узловой тахикардии, а также во вторичной профилактике после инфаркта миокарда. Кроме того, верапамил замедляет желудочковый ритм при мерцании предсердий, снижает риск рестеноза после баллонной коронарной ангиопластики, улучшает состояние больных с гипертрофической кардиомиопатией и предупреждает развитие приступов мигрени. Он также оказался полезным при лечении эпилепсии, алкогольной и наркотической зависимости.

Клиническая фармакология

Верапамил (Изоптин, Abbott, США) является антагонистом кальция и по химической структуре относится к производным фенилалкиамина. По спектру фармакологических эффектов препарат отличается от большинства других антагонистов Ca^{++} , которые по химической структуре относятся к производным 1,4-дигидропиридинов. Он обладает более выраженным отрицательным хроно-, дромо- и инотропным действием, чем другие антагонисты Ca^{++} , однако в меньшей степени вызывает вазодилатацию. По этой причине верапамил вместе с дилтиаземом принято относить к подгруппе кардиоселективных антагонистов Ca^{++} , противопоставляя их так называемым вазоселективным антагонистам Ca^{++} , к которым принадлежат все производные 1,4-дигидропиридинов [4, 27, 38, 47, 78].

Верапамил отличается от производных 1,4-дигидропиридинов тем, что он замедляет частоту сердечных со-

кращений (ЧСС), тормозит проведение возбуждения через атриовентрикулярный (АВ-) узел. В отличие от дилтиазема верапамил тормозит активность не только кальциевых каналов L-типа, но и быстрых натриевых каналов. Поэтому спектр его антиаритмической эффективности шире, чем у всех других антагонистов Ca^{++} . В исследовании VAMPYRE (1999) показано, что в отличие от амлодипина верапамил-SR значительно улучшает функцию вегетативной нервной системы, ослабляя преобладание симпатического звена в равновесии между симпатической нервной системой и блуждающим нервом. Верапамил-SR также улучшает краткосрочный контроль за уровнем АД в значительно большей степени, чем амлодипин.

Верапамил напоминает ингибиторы ангиотензин-превращающего ферmenta (иАПФ) тем, что вызывает дилатацию эfferентных (выносящих) артериол почечных клубочков, а также снижает проницаемость клубочковой мембрany. Поэтому он обладает более выра-

Таблица 1

Сравнительная характеристика сердечно-сосудистых эффектов верапамила, дилтиазема и нифедипина

Сердечно-сосудистые эффекты	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Периферическая вазодилатация	↑↑	↑	↑↑↑
Частота сердечных сокращений	↓↓↓	↓↓	0/↑
Предсердно-желудочковая проводимость	↓↓↓	↓↓	0
Сократимость миокарда	↓↓	↓	0
Антиангиальное действие	+++	+++	++
Антиаритмическое действие	+++	++	0
Обратное развитие гипертрофии левого желудочка	+++	++	0
Кардиопротективное действие	++	+	0
Сопротивление афферентных почечных артериол	↓↓	↓↓	↓↓↓
Сопротивление эфферентных почечных артериол	↓	↓	0
Внутриклубочковое гидравлическое давление	↓	↓	0/↑
Авторегуляция	0	0	↓
Проницаемость клубочковой мембранны	↓↓	↓↓	0/↑
Пролиферация мезангимальных клеток и синтез белков матрикса	↓↓	↓↓	0

Примечание: (↑↑↑), (↑↑) – увеличение (усиление); (↓↓), (↓) – уменьшение (ослабление); (0) – отсутствие существенного эффекта. Выраженность эффекта – от (0) до (+++).

женным ренопротективным действием, чем другие антагонисты Ca^{++} [4, 14, 28, 38, 47, 58, 58, 59, 76, 80].

Сердечные, сосудистые и почечные эффекты верапамила суммированы в табл. 1.

Главный недостаток верапамила – кратковременный характер его фармакологических эффектов – был успешно преодолен путем разработки ретардных форм препарата, в частности верапамила-SR (Изоптин-SR).

Клиническое применение

За последние 25 лет выполнены несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых изучались эффективность и безопасность верапамила при стенокардии напряжения, инфаркте миокарда и гипертонической болезни.

Верапамил вначале использовался как антиангинальный препарат и лишь в конце 60-х годов прошлого века была установлена его высокая антигипертензивная и антиаритмическая эффективность. В 80-е годы был доказан кардиопротективный эффект верапамила у больных, перенесших инфаркт миокарда. В 90-е годы показано, что у больных гипертонической болезнью верапамил снижает повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и замедляет прогрессирование атеросклероза сонных артерий.

Рассмотрим результаты наиболее крупных исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность верапамила при различных заболеваниях.

Стенокардия напряжения. Верапамил обладает антиангинальным (антиишемическим) действием. У больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения он уменьшает число приступов стенокардии и потребление нитроглицерина, а также увеличивает толерантность к физической нагрузке. По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ, верапамил столь же эффективно, как и β -адреноблокаторы, подавляет бессимптомную ишемию миокарда [10, 14, 23, 24, 35, 36, 42, 43, 47, 48, 58, 67, 72, 78].

В плацебо-контролируемых исследованиях обнаружено, что при стенокардии напряжения ретардная форма верапамила (Изоптин-SR) по 240 мг 2 раза в день эквивалентна обычной форме верапамила, назначаемой по 120 мг 4 раза в день. Доказано, что верапамил-SR по 240 мг 2 раза в день превосходит по эффективности верапамил-SR, назначаемый по 240 и 360 мг 1 раз в день.

Таким образом, у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения оптимальным является четырехкратное назначение обычной лекарственной формы верапамила или двухкратное назначение его ретардной формы.

Антиангинальная эффективность верапамила изучалась в многочисленных рандомизированных исследованиях, из которых лишь три исследования продолжались более 4 нед.

В кратковременных исследованиях показано, что у больных ИБС со стабильной стенокардией по ан-

тиангиальной эффективности верапамил не уступает таким β -адреноблокаторам, как пропранолол и атенолол. Верапамил (360 мг/сут) и изосорбida динитрат (60 мг/сут) одинаково эффективны. В суточной дозе 240 мг верапамил несколько уступает 160-180 мг пропранолола в день; в дозе 360 мг он эквипотентен или превосходит по эффективности 240-300 мг пропранолола в день [23, 42, 48].

В 3-месячном плацебо-контролируемом исследовании продемонстрирована антиангиальная эффективность верапамила (320-480 мг/сут) у больных с тяжелой стенокардией. Случаи смерти в сравниваемых группах больных отсутствовали. Наблюдался один случай нефатального инфаркта миокарда в группе из 9 больных, леченных верапамилом, но ни одного случая реинфаркта среди 6 больных, получавших плацебо, не было [35].

В 6-месячном плацебо-контролируемом исследовании E. Hoberg и соавт. [24] двойным слепым методом оценивали эффективность верапамила (240 мг 2 раза в день) у 196 больных ИБС после коронарной ангиопластики. В сравниваемых группах не отмечались случаи смерти или развития инфаркта миокарда. Наблюдалось значительное, но недостоверное снижение риска рестеноза у больных, подвергшихся коронарной ангиопластике, при лечении верапамилом. Так, относительный риск рестеноза, связанный с применением верапамила, составил 0,56 (95%-ный доверительный интервал от 0,30 до 1,02). Антистенотическую эффективность верапамила после ангиопластики объясняют его способностью предотращать коронароспазм, тормозить агрегацию тромбоцитов и ослаблять эффекты эндотелина-1 и тромбоцитарного фактора роста, а также тормозить пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

В отличие от верапамила другие antagonисты кальция (дилтиазем, нифедипин) не обнаружили способности предупреждать развитие рестеноза после коронарной ангиопластики (табл. 2).

Данные E. Hoberg и соавт. подтверждаются результатами рандомизированного плацебо-контролируемого исследования *Verapamil high dose Early administration Slow release Prevention of major cardiovascular events and restenosis after Angioplasty* (VESPA, 2000). В группе больных, которым сразу после коронарной ангиопластики был назначен верапамил-SR (240 мг 2 раза в день), рестенозы наблюдались реже (25,5% против и 32,2% среди получавших плацебо; $p=0,07$). Минимальный диаметр коронарной артерии при лечении верапамилом уменьшился в меньшей степени, чем в контрольной группе (на 0,74 мм против на 0,81 мм; $p > 0,05$). Важное значение имеет то, что основные сердечно-сосудистые осложнения встречались в группе больных, леченных верапамилом, значительно реже, чем среди получавших плацебо ($p = 0,023$). Особенно это касается случаев нефатального инфаркта миокарда и повторных вмешательств.

Наиболее убедительные доказательства кардиопротективной эффективности верапамила у больных ИБС со стенокардией напряжения были получены в рандомизированном контролируемом исследовании *Angina Prognosis Study in Stockholm* (APSIS). В исследовании APSIS принимали участие 809 больных со стабильной стенокардией напряжения не старше 70 лет. Преобладали больные со стенокардией III функционального класса (68%). После рандомизации больные получали либо метопролол-ZOK (200 мг 1 раз в день), либо верапамил-SR (240 мг 2 раза в день). Наблюдение за больными продолжалось от 6 до 75 мес. (в среднем 3,4 лет).

Таблица 2
Рандомизированные исследования по применению antagonистов кальция после коронарной ангиопластики

Препарат, авторы	Частота рестеноза, %			Относительный риск (95%-ный доверительный интервал)
	число больных	препарат	плацебо	
Верапамил				
E. Hoberg et al. (1990)	196	47	62	0,56 (0,30-1,02)
Дилтиазем				
T. Corcos et al. (1985)	92	15	22	0,65 (0,22-1,88)
J. O'Keefe et al. (1991)	201	36	36	1,02 (0,48-2,15)
M. Unverdorben et al. (1992)	189	21	38	0,44 (0,22-0,86)
Нифедипин				
H. Whitworth et al. (1986)	241	28	30	0,93 (0,50-1,71)
Всего больных				
	919	31	39	0,68 (0,49-0,94)
Верапамил				
VESPA (2000)	650	25,5	32,2	$p = 0,07$

Таблица 3

Рандомизированные исследования верапамила у больных с острым инфарктом миокарда

Исследование	N	Контроль		N	Верапамил	
		Ре-ИМ, %	смерть, %		Ре-ИМ, %	смерть, %
DAVIT-I (1984)	719	8,3	13,9	717	7,0	12,8
DAVIT-II (1990)	897	11,9	13,3	878	9,6	10,8
CRIS (1996)	542	9,0	5,4	531	7,3	5,7/5,6
F. Crea et al. (1985)	9	44,4	22,2	8	50,0	0,0
J. Hansen et al. (1996)	30	12,1	12,1	28	0,0	10,7
Всего	2197	10,2*	11,5**	2162	8,2*	10,2**

Примечание: Ре-ИМ - повторный (нефатальный) инфаркт миокарда; * - $p=0,024$; ** - $p=0,14$.

Не отмечались различия между группами больных в общей смертности (5,4% на метопрололе против 6,2% на верапамиле; $p = 0,63$) и смертности от сердечно-сосудистых причин (4,7% в обеих группах). Общая частота случаев смерти и нефатальных сердечно-сосудистых событий составила 30,8% в группе больных, получавших метопролол, и 29,3 - в группе больных, леченных верапамилом.

С поправкой на другие факторы относительный риск смерти при лечении метопрололом в сравнении с верапамилом составил 0,90 (95%-ный доверительный интервал от 91 до 1,61) и относительный риск случаев смерти и развития нефатальных сердечно-сосудистых событий - 0,90 (95%-ный доверительный интервал от 0,51 до 1,61) и относительный риск смерти и развития нефатальных сердечно-сосудистых событий - 1,08 (от 0,84 до 1,38). Эти данные указывают на то, что нет различий во влиянии метопролола и верапамила на прогноз у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения [23, 48].

Таким образом, если предположить, что липофильные β -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности (пропранолол, метопролол, тимолол) способны улучшать отдаленный прогноз не только после перенесенного инфаркта миокарда, но и у больных ИБС со стенокардией напряжения, то результаты исследования APSIS могут служить доказательством наличия кардиопротективного действия у верапамила-SR.

Дальнейший анализ показал, что в некоторых подгруппах больных ИБС длительная терапия верапамилом может быть более оправданной, чем терапия β -адреноблокаторами. Так, смертность от сердечно-сосудистых причин в подгруппе больных с артериальной гипертензией, леченных верапамилом, была вдвое меньше, чем в такой же подгруппе больных, леченных метопрололом (5,8% против 10,4%; $p > 0,05$). Напротив, у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом лечение верапамилом сочеталось с более высо-

кой сердечно-сосудистой смертностью (18,4% против 6,5%; $p > 0,05$).

Следовательно, верапамил особенно полезен для лечения стенокардии напряжения у больных с артериальной гипертензией.

В рамках исследования APSIS изучались эффекты метопролола и верапамила на агрегацию тромбоцитов в покое и во время физической нагрузки. Метопролол не оказывал влияния на агрегацию тромбоцитов, тогда как верапамил уменьшал ее как в условиях покоя, так и во время физической нагрузки. Плазменные концентрации норадреналина не изменялись при лечении метопрололом, однако значительно снизились при терапии верапамилом. Предполагают, что кардиопротективное действие верапамила при ИБС отчасти связано с его способностью тормозить агрегацию тромбоцитов и оказывать симпатолитический эффект.

Из-за развития побочных эффектов верапамил приходилось отменять несколько чаще, чем метопролол (59 больных [14,6%] против 45 [11,1%]). Желудочно-кишечные расстройства достоверно чаще встречались при лечении верапамилом. Частота сердечно-сосудистых и неврологических побочных эффектов между группами достоверно не различалась [23, 48].

Ангиоспастическая стенокардия. Все антагонисты Ca^{++} являются эффективными средствами для лечения ангиоспастической стенокардии. В сравнительном исследовании верапамил и нифедипин одинаково эффективно снижали частоту приступов спонтанной стенокардии, потребление таблеток нитроглицерина и число смещений сегмента ST по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ [7, 42, 64, 69]. По сводным данным, при лечении ангиоспастической стенокардии верапамил в дозе 120-480 мг/сут эффективен у 78-87% больных, тогда как дилтиазем (90-360 мг/сут) - у 41-100% больных, а нифедипин (30-120 мг/сут) - у 64-100% больных [7]. У 27 больных с типичной стенокардией Принцметала с помощью эргоновиновой пробы оценивалась эффективность верапамила (480 мг/сут), дил-

Таблица 4

Эффективность и безопасность применения верапамила у больных острым инфарктом миокарда в зависимости от длительности лечения в исследовании DAVIT-I (1984)

Сроки наблюдения	Смертность				Реинфаркт			
	плацебо		верапамил		плацебо		верапамил	
	n	%	n	%	n	%	N	%
1-я нед.	40	5,6	46	6,4	15	2,1	23	3,2
2-я нед.	14	1,9	12	1,7	6	0,8	7	1,0
3-я нед.	4	0,6	10	1,4	5	0,7	0	0
0-21-й день	58	8,1	68	9,5	26	3,6	30	4,2
21-180-й день	42	5,8	24	3,3	40	5,6	26	3,6
181-360-й день	18	2,5	17	2,4	-	-	-	-
Всего	118	16,4	109	15,2	66	9,2	56	7,8

тиазема (360 мг/сут) и нифедипина (80 мг/сут). Верапамил был эффективным у 18 из 27 больных, дилтиазем – у 22 и нифедипин – у 22 [64]. Следовательно, верапамил несколько менее эффективно, чем другие антагонисты Ca^{++} , предупреждает приступы ангиоспастической стенокардии, хотя эти различия, по-видимому, не имеют клинического значения, поскольку, скорее всего, связаны с различиями в дозах назначавшихся антагонистов Ca^{++} .

Инфаркт миокарда. В нескольких рандомизированных исследованиях изучались эффективность и безопасность верапамила у больных острым инфарктом миокарда (табл. 3). Следует отметить, что эти исследования проводились до того времени, когда в лечении острого инфаркта миокарда стали широко использоваться тромболитические препараты.

В плацебо-контролируемом исследовании *Danish Verapamil Infarction Trial I* (DAVIT-I) верапамил назначался больным с подозрением на острый инфаркт миокарда. Первоначально 3498 больных в течение 6 мес. должны были получать верапамил (120 мг 3 раза в день) или плацебо. Терапия была прекращена у 2062 больных, у которых диагноз инфаркта миокарда не подтвердился.

Смертность была ниже в группе больных, леченных верапамилом (12,8% против 13,9), однако различия между группами не были статистически значимыми. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению риска развития нефатального повторного инфаркта миокарда (7,0% против 8,3). При ретроспективном анализе выявлено значительное снижение смертности и риска развития повторного инфаркта миокарда при лечении верапамилом после выписки (3,7% против 6,4; $p \leq 0,05$; 3,9% против 7,0; $p = 0,003$).

Общие результаты 6-месячного наблюдения не вполне отражают влияние верапамила на течение и исходы острого инфаркта миокарда в разные сроки после его начала (табл. 4).

Как видно, в первые 3 нед. острого инфаркта миокарда смертность в группе больных, леченных верапамилом, была существенно, хотя и статистически недостоверно выше, чем в контрольной группе (68 случаев против 58). Число случаев повторного инфаркта миокарда в 1-ю нед. заболевания также было больше среди леченных верапамилом по сравнению с получавшими плацебо (23 случая против 15). Достоверное снижение смертности в основной группе наблюдалось с 4-й нед. острого инфаркта миокарда, а риска развития повторного инфаркта миокарда – с 3-й нед. [57].

Таким образом, применение верапамила в остром периоде инфаркта миокарда не только не эффективно, но и может быть опасным, так как верапамил значительно увеличивает вероятность развития серьезных нарушений внутрисердечной проводимости, сердечной недостаточности и повторного инфаркта миокарда, а также повышает смертность.

Поэтому в плацебо-контролируемом исследовании DAVIT-II терапию верапамилом решено было начинать с 7-15-го дня острого инфаркта миокарда.

В плацебо-контролируемом исследовании *Danish Verapamil Infarction Trial II* (DAVIT-II) приняли участие 1775 больных, перенесших острый инфаркт миокарда (см. табл. 3). После рандомизации больные получали верапамил (120 мг 3 раза в день) или плацебо. Наблюдение за больными продолжалось в среднем 16 мес. Отмечено значительное, но недостоверное снижение общей смертности (10,8% против 13,3; $p = 0,15$) и смертности от сердечных причин (9,5% против 11,9; $p = 0,10$). Относительный риск смерти, связанный с применением верапамила, составил 0,80, а риск развития повторного инфаркта миокарда – 0,77.

Кардиопротективный эффект был наиболее выражен у больных без симптомов и признаков сердечной недостаточности в остром периоде инфаркта миокарда (достоверное снижение смертности в среднем на 36% и риска развития повторного инфаркта миокарда – на

33%). Эффективность верапамила была более выражена у мужчин, лиц 65 лет и старше и у больных с инфарктом миокарда в анамнезе. У женщин верапамил не снижал смертности.

Кардиопротективная эффективность верапамила зависела от локализации и глубины перенесенного инфаркта миокарда. Так, верапамил был неэффективным при инфаркте миокарда передне-боковой локализации с патологическим зубцом *Q*, но недостоверно снижал смертность у больных с инфарктом миокарда нижне-задней локализации с зубцом *Q* или с инфарктом миокарда без зубца *Q* [54, 55, 56].

J. Hansen и соавт. [20] суммировали результаты исследования DAVIT-II (1775 больных) с данными исследования DAVIT-I (1351 больной, оставшийся в живых на 8-й день наблюдения). Они обнаружили, что верапамил вызывает достоверное снижение смертности (на 21%) и риск повторного инфаркта миокарда (на 15%).

R. Gibson и соавт. суммировали результаты двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых верапамил и дилтиазем назначались больным с инфарктом миокарда без зубца *Q* без клинических или рентгенологических признаков застоя в легких в остром периоде инфаркта миокарда (исследование DAVIT-II и исследование MDPIT). Смертность среди больных, леченных кардиоселективными антагонистами Ca^{++} , оказалась на 42% ниже, чем среди больных, получавших плацебо (7,2% против 12,4; $p = 0,010$). С поправкой на другие факторы риска относительный риск смерти, связанный с применением верапамила и дилтиазема, составил 0,65 (95%-ный доверительный интервал от 0,40 до 1,06).

Таким образом, мета-анализ показал, что верапамил и дилтиазем, несомненно, оказывают кардиопротективное действие в подгруппе больных с инфарктом миокарда без зубца *Q* без клинических или рентгенологических признаков застоя в легких в остром периоде инфаркта миокарда.

В плацебо-контролируемом исследовании *Calcium Antagonist Reinfarction Italian Study* (CRIS) приняли участие 1073 больных, перенесших острый инфаркт миокарда (см. табл. 3). Рандомизацию проводили на 7-21-й день острого инфаркта миокарда (в среднем на 14-й день). После рандомизации больные получали верапамил (120 мг 3 раза в день) или плацебо. Наблюдение за больными продолжалось 24 мес.

Не было различий между группами в общей смертности (5,6% против 5,4) и в смертности от сердечных причин (4,0% против 4,1). Наблюдалось недостоверное снижение риска развития повторного инфаркта миокарда (в среднем на 19%) и тенденция к повышению частоты случаев внезапной смерти (на 13%) [49].

Таким образом, в исследовании CRIS не было получено доказательств кардиопротективной эффективности верапамила у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Одно из возможных объяснений меньшей профилактической эффективности в исследовании CRIS по сравнению с исследованием DAVIT-II заключается в том, что в первом исследовании было значительно меньше больных с инфарктом миокарда без зубца *Q*, у которых верапамил, по-видимому, особенно эффективен (6% против 17 в исследовании DAVIT-II).

Несмотря на различия в результатах двух исследований, касающихся применения верапамила в качестве средств для вторичной профилактики после инфаркта миокарда, в обоих исследованиях продемонстрирована безопасность применения верапамила, начиная со 2-3-й нед. после начала заболевания.

B. Bertolet и соавт. [8] суммировали результаты пяти рандомизированных исследований верапамила у больных острым инфарктом миокарда (см. табл. 3).

В целом при лечении верапамилом отмечены достоверное снижение риска развития повторного нефатального инфаркта миокарда (в среднем на 20%) и тенденция к снижению общей смертности (на 11%).

Таблица 5

Сердечные события у больных, перенесших инфаркт миокарда, при лечении трандолаприлом в качестве монотерапии и в комбинации с верапамилом

События	Трандолаприл (n = 49)	Трандолаприл+верапамил (n = 51)
Смерть	2	2
Повторный инфаркт миокарда	14	2
Нестабильная стенокардия	18	6
Застойная сердечная недостаточность	12	4
Все изучавшиеся события	35*	14*

Примечание: * - $p = 0,015$.

C. Pepine и соавт. [45] включили в мета-анализ результаты 7 исследований. По сводным данным шести рандомизированных исследований (исключая исследование DAVIT-I), терапия верапамилом приводит к достоверному снижению риска развития повторного нефатального инфаркта миокарда (в среднем на 20%) и недостоверному снижению общей смертности (на 14%).

Таким образом, в качестве средства для вторичной профилактики после инфаркта миокарда верапамил менее эффективен, чем β -адреноблокаторы. Тем не менее, учитывая доказанную безопасность верапамила, он может применяться у больных с противопоказаниями к назначению β -адреноблокаторов.

Кардиодепрессивное действие верапамила ограничивает возможности его использования для лечения стенокардии напряжения у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. Недавнее исследование показало, что добавление иАПФ трандолаприла увеличивает безопасность верапамила как антиангинального препарата у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. У больных, получавших комбинацию верапамила и трандолаприла, наряду с уменьшением числа приступов стенокардии и увеличения толерантности к физической нагрузке, наблюдалось значительное увеличение фракции выброса левого желудочка – с 28 ± 6 до $35 \pm 11\%$ ($p < 0,03$) [21, 22].

С другой стороны, как недавно было обнаружено, верапамил значительно усиливает благоприятный эффект трандолаприла на отдаленный прогноз у больных, перенесших инфаркт миокарда.

J. Hansen и соавт. [19] сравнили исходы у 100 больных с постинфарктной систолической дисфункцией левого желудочка. На 2-10-й день острого инфаркта миокарда 49 больным назначался трандолаприл (1-2 мг/сут) и 51 больному – комбинация трандолаприла и верапамила (240-360 мг/сут). За 3 мес. наблюдения общая частота случаев смерти, развития повторного инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью у больных, получавших комбинацию трандолаприла и верапамила, была на 65% ниже, чем среди больных, леченных одним трандолаприлом. В частности, частота повторного инфаркта миокарда в группе больных, получавших комбинацию трандолаприла и верапамила, была достоверно ниже, чем среди леченных одним трандолаприлом (2% против 14; $p < 0,03$). Частота других отдельных событий между сравниваемыми группами достоверно не различалась (табл. 5).

Таким образом, есть основания предполагать, что комбинация иАПФ и верапамила (или другого антаго-

ниста кальция) может быть полезной при лечении некоторых больных с систолической дисфункцией левого желудочка.

Итак, кардиоселективный антагонист Ca^{++} верапамил (Изоптин) является эффективным средством для лечения различных форм ИБС, за исключением острого инфаркта миокарда. Кроме того, он может быть полезным как средство вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Наряду с различными формами ИБС верапамил широко используется при лечении артериальной гипертензии, некоторых суправентрикулярных и желудочковых аритмий [3, 5, 6, 26, 43, 46, 50, 51, 59, 67, 70]. Недавно в рандомизированном исследовании продемонстрирован антиатерогенный эффект верапамила у больных гипертонической болезнью.

Артериальная гипертензия. Верапамил, как и другие антагонисты кальция, обладает выраженным антигипертензивным действием, которое связано с его влиянием на общее периферическое сосудистое сопротивление и отчасти с влиянием на сердечный выброс. Верапамил эффективно снижает не только диастолическое, но и систолическое АД [14, 37, 42, 58, 72].

Несмотря на вазодилатацию периферических артерий, терапия верапамилом не сопровождается рефлекторной активацией симпатической нервной системы. Как ЧСС, так и плазменные уровни норадреналина при лечении верапамилом либо снижаются, либо имеют тенденцию к снижению в отличие от большинства других антагонистов кальция. По данным пяти исследований, включенных в мета-анализ *E. Grossman* и *F. Messerli* [18], при лечении верапамилом ЧСС уменьшается на 1,2-10,1 уд./мин, плазменные уровни норадреналина – на 0-50%. Такие же изменения ЧСС вызывал другой кардиоселективный антагонист кальция – дилтиазем, однако плазменные уровни норадреналина при этом повышались (на 10-14%). Что касается антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, то они повышают плазменные уровни норадреналина на 4-58%. Средние значения ЧСС увеличиваются при назначении короткодействующих производных дигидропиридинина и не изменяются при назначении длительно действующих препаратов.

Антигипертензивная эффективность верапамила в обычной и ретардной формах оценивалась в большом числе клинических исследований. В длительных наблюдениях верапамил в суточной дозе 240-480 мг приводил к достоверному снижению АД или его нормализации более чем у 70-85% больных с мягкой или умеренной формами гипертонической болезни. Отличный или хороший эффект при лечении верапамилом достигает-

Таблица 6

Отношение остаточный эффект/наибольший эффект (ОЭ/НЭ) некоторых антагонистов кальция

Международное название	Отношения ОЭ/НЭ для диастолического АД, %	Диапазон колебаний, %
Амлодипин	63	50-100
Верапамил-SR	82	45-100
Дилтиазем-SR	51	20-80
Исрадипин-SRO	44	10-80
Лацидипин	78	40-100
Нитрендипин	47	10-80
Нифедипин-CC	60	50-69
Нифедипин-GITS	77	60-94
Нифедипин-SR (2 раза в день)	61	—
Фелодипин-ER	38	30-45

Примечание: SR – sustained release, SRO - sustained release oral, CC – coat acre, GITS – gastrointestinal therapeutic system, ER – extended release.

ся у 85-90% больных с мягкой гипертензией и у 75-80% больных с умеренной гипертензией [1, 13, 37, 42, 52, 53, 58, 72, 73, 75]. Обычная форма верапамила в одинаковой мере обеспечивает адекватный контроль за уровнем АД в течение суток как при трех-, так и при двукратном приеме. Это объясняется значительным удлинением периода полужизни верапамила в плазме крови при длительном применении. В дозах 240 и 480 мг антигипертензивная эффективность обычной и ретардной форм препарата одинаковая.

Важное клиническое значение имеет то обстоятельство, что выраженность антигипертензивного действия верапамила, как, впрочем, и других антагонистов Ca^{++} , не зависит от пола, возраста и расы больных, массы тела и потребления поваренной соли с пищей. Нестероидные противовоспалительные средства не ослабляют антигипертензивного действия верапамила в отличие от эффектов иАПФ, диуретиков и β -адреноблокаторов [66, 68, 78].

По антигипертензивной эффективности верапамил превосходит тиазидные диуретики и сравним с β -адреноблокаторами, иАПФ и другими антагонистами кальция.

В исследовании *Verapamil versus Diuretics (VERDI)* сравнивалась эффективность верапамила-SR и гидро-

хлортиазида у 369 больных гипертонической болезнью. В течение 4 нед. больные получали 120 мг верапамила или 12,5 мг гидрохлортиазида. Затем дозы препаратов удваивали, а при необходимости к одному сравниваемому изучавшемуся препаратуре добавляли другой (например, к 240 мг верапамила добавляли 25 гидрохлортиазида или наоборот). В качестве монотерапии верапамил был более эффективен, чем гидрохлортиазид, – снижение диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. в 45% против 25% на гидрохлортиазиде. Добавление гидрохлортиазида к верапамилу позволило добиться нормализации диастолического АД еще у 18% больных. Добавление гидрохлортиазида к верапамилу привело к нормализации диастолического АД у 25% больных [25].

Таким образом, в исследовании VERDI продемонстрирована не только большая антигипертензивная эффективность верапамила-SR (по сравнению с гидрохлортиазидом), но и аддитивность антигипертензивных эффектов верапамила и тиазидного диуретика.

Ретардная форма верапамила (Изоптин-SR), которая в настоящее время рекомендуется для длительной терапии, при приеме 1 раз в день обеспечивает значительное и равномерное снижение АД на протяжении суток.

Как известно, для объективной оценки длитель-

Таблица 7

Уменьшение массы левого желудочка при лечении верапамилом (в сравнении с дилтиаземом и нифедипином)

Исследование, автор	Число больных	Длительность лечения, мес.	Уменьшение массы левого желудочка, %
Верапамил (4 исследования)			
G. Muiresan et al. (1986)	22	3	17
R. Schmeider et al. (1987)	7	3	6
S. Schulman et al. (1990)	15	6	18
P. Granier et al. (1990)	13	3	26
Всего	57	3-6	18 (от 6 до 26)
Дилтиазем (7 исследований)			
	157	2-6	7 (от 2 до 19)
Нифедипин (7 исследований)	147	2-50	9 (от 0 до 19)

ности и равномерности антигипертензивного действия лекарственных препаратов в последние годы используют отношение остаточного (конечного) эффекта к наибольшему (пиковому) эффекту. Считается, что величина отношения остаточного эффекта к наибольшему ($\text{ОЭ}/\text{НЭ}$) для новых антигипертензивных препаратов должно быть не менее 50% (или 0,50). По мнению *P. Meredith* (1998), в идеале величина отношения $\text{ОЭ}/\text{НЭ}$ должна превышать 60%. Чем ближе величина отношения $\text{ОЭ}/\text{НЭ}$ к 100% (или 1,00), тем равномернее антигипертензивное действие препарата в течение суток. По данным трех контролируемых исследований, разброс средних значений отношения $\text{ОЭ}/\text{НЭ}$ для диастолического АД у верапамила-SR составляет от 45 до 100% (в среднем 82%) [39, 60-63, 71] (табл. 6).

При длительном применении верапамил вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью [10, 13, 27-29, 40-42, 67, 78, 79]. Влияние верапамила на гипертрофию левого желудочка у больных гипертонической болезнью изучалось в четырех небольших исследованиях длительностью от 3 до 6 мес. Во всех исследованиях отмечено обратное развитие гипертрофии левого желудочка — среднее снижение массы миокарда левого желудочка колебалось от 6 до 26%. По способности вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью верапамил, по-видимому, превосходит другие антагонисты Ca^{++} , потому что не вызывает активации симпатико-адреналовой системы или даже оказывает симпатолитическое действие (табл. 7).

При длительном применении верапамил оказывает благоприятное влияние на диастолическую функцию левого желудочка за счет уменьшения ЧСС, уменьшения толщины стенок левого желудочка и увеличения

растяжимости стенок левого желудочка. Более того, имеются данные, что верапамил может быть полезным при лечении сердечной недостаточности у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка, но с нарушенным наполнением в диастолу. У больных с такой «диастолической» сердечной недостаточностью добавление верапамила сопровождалось достоверным улучшением толерантности к физической нагрузке. Кроме того, положительное люзитропное действие верапамила делает его полезным при лечении больных с гипертрофической кардиомиопатией [40-42].

Верапамил может улучшать податливость аорты и крупных артерий, что делает перспективным его применение при лечении изолированной систолической гипертензии, которая часто встречается у лиц пожилого и старческого возраста [10, 42, 67].

Верапамил оказывает более благоприятное влияние на почечную гемодинамику, чем антагонисты кальция дигидропиридинового ряда. Этот препарат расширяет не только афферентные, но и эfferентные артериолы почечных клубочков, поэтому увеличение почечного кровотока при лечении верапамилом не сопровождается нежелательным повышением внутриклубочкового гидравлического давления. В отличие от антагонистов Ca^{++} дигидропиридинового ряда верапамил, как правило, снижает внутриклубочковое давление, на что указывает, в частности, уменьшение экскреции альбуминов с мочой. Почечные эффекты верапамила отличаются от эффектов производных 1,4-дигидропиридина и напоминают таковые иАПФ [10, 42, 43, 59, 78].

Верапамил уменьшает экскрецию альбуминов с мочой (на 30-45%) у больных с диабетической нефропатией, причем его антипротеинурическое действие сравнимо с таковым при лечении иАПФ (табл. 8). Добавление иАПФ значительно усиливает антипротеинурический эффект верапамила. Имеются косвенные данные,

Таблица 8
Влияние различных антигипертензивных препаратов на выраженность микро- и макроальбуминурии у больных сахарным диабетом (сводные данные литературы)

Антигипертензивные препараты	Число больных	Изменения, %	
		среднее АД	экскреция белка с мочой
Диуретики или β -адреноблокаторы	258	- 10	- 23 (-11/-35)
Ингибиторы АПФ	1061	- 12	- 45 (-25/-64)
Антагонисты кальция:			
в целом	398	- 12	- 17 (-2/-33)
нифедипин	166	- 13	+ 5 (+31/-21)
все другие, кроме нифедипина	232	- 11	- 35 (-24/-47)
Верапамил/дилтиазем	74	- 19	- 41 (-23/-49)
Ингибитор АПФ+верапамил	45	- 17	- 78*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с монотерапией.

Таблица 9

Клинические исходы у больных гипертонической болезнью, получавших верапамил или хлорталилон, в исследовании VHAS (1997)

Клиническое событие	Хлорталилон (n=707)	Верапамил-SR (n=707)
Смерть от любой причины	4	5
Смерть от сердечно-сосудистой причины:	4	5
от сердечной причины	4	3
от цереброваскулярной причины	0	2
Нефатальные сердечно-сосудистые события	39	37
Большие события:	9	8
инфаркт миокарда	5	5
инсульт	4	3
Малые события:	30	29
прекращающее нарушение мозгового кровообращения	7	7
不稳定ная стенокардия	16	11
застойная сердечная недостаточность	0	2
перемежающаяся хромота	4	5
реваскуляризация	3	4
Фатальные и нефатальные события	43	42
Число больных с событиями (осложнениями)	40	39

свидетельствующие о том, что у больных сахарным диабетом 2-го типа верапамил оказывает нефропротективное действие, не отличающееся от действия ингибиторов АПФ [5, 6, 10, 43, 59, 67]. Все это служит основанием для использования верапамила для лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Ренопротективный эффект верапамила при сахарном диабете может быть полезным как в случаях непереносимости иАПФ, так и в тех случаях, когда иАПФ не оказываются достаточного антигипертензивного действия.

В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование, в котором оценивается эффективность верапамила-SR в качестве монотерапии и в форме фиксированной комбинации с трандолаприлом (препарат Тарка) у больных сахарным диабетом. В этом плацебо-контролируемом исследовании *Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial* (BENEDICT) принимают участие 2400 больных сахарным диабетом 2-го типа с артериальной гипертензией, но с нормальной экскрецией альбуминов с мочой. Предполагается сравнить способность верапамила-SR, трандолаприла или их комбинации предотвращать развитие диабетической нефропатии. Исследование BENEDICT проводится в два этапа. На первом этапе больные с нормальной экскрецией альбуминов с мочой в течение трех лет получают либо верапамил-SR (240 мг/сут), либо трандолаприл (2 мг/сут), либо их комбинацию (препарат Тарка), либо плацебо. На втором этапе длительностью два года больные с микроальбуминурией будут получать либо трандолаприл (2 мг/сут), либо комбинацию верапамила-SR (180 мг/сут) и трандолаприла (2 мг/сут) в форме препарата Тарка. Наряду с возникновением и прогрес-

сированием диабетической нефропатии предполагается оценить влияние терапии на скорость клубочковой фильтрации, а также на риск развития сердечно-сосудистых осложнений [51].

Верапамил не оказывает существенного влияния на липидный состав крови. По некоторым наблюдениям, при длительном применении он может снижать содержание общего холестерина и повышать уровни холестерина антиатерогенных липопротеидов высокой плотности [13, 56, 59, 67, 76]. Вместе с тем имеются данные о том, что верапамил может улучшать толерантность к глюкозе у больных сахарным диабетом 2-го типа [3].

Как и другие antagonисты кальция, верапамил высокоэффективен при лечении артериальной гипертензии, вызванной циклоспорином, у больных после трансплантации почки. Однако следует иметь в виду, что верапамил, дилтиазем и никардипин значительно увеличивают плазменные уровни циклоспорина, поэтому при их использовании требуется снижение дозы циклоспорина. Нифедипин, амлодипин, исрадипин, лацидипин, нитрендипин и фелодипин не вызывают существенного повышения плазменных уровней циклоспорина [28].

Таким образом, есть несколько категорий больных с артериальной гипертензией, у которых предпочтительнее использовать верапамил, а не другие антигипертензивные препараты.

1. Артериальная гипертензия у больных ИБС.
2. Изолированная систолическая гипертензия у лиц пожилого возраста.
3. Гипертрофия левого желудочка с нарушением его диастолической функции.

4. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом.

5. Артериальная гипертензия у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные средства, например в связи с деформирующим остеоартрозом.

6. Артериальная гипертензия, вызванная циклоспорином.

Всего в одном длительном исследовании изучались эффективность и безопасность верапамила-SR при гипертонической болезни. Это - многоцентровое рандомизированное контролируемое исследования *Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study* (VHAS), в котором приняли участие 1414 больных гипертонической болезнью в возрасте от 40 до 65 лет. Двойным слепым методом сравнивались эффекты верапамила-SR (240 мг/сут) и хлорталидона (25 мг/сут). Наблюдение за больными продолжалось два года. Антигипертензивные эффекты верапамила-SR и хлорталидона были одинаковыми. Уменьшение ЧСС (в среднем на 6,5%) наблюдалось лишь среди больных, леченных верапамилом.

Частота сердечно-сосудистых осложнений в сравниваемых группах больных не различалась (табл. 9). Так, например, по сравнению с хлорталидоном относительный риск, связанный с применением верапамила, для общей смертности составляет 1,00; для смертности от сердечно-сосудистых причин – 1,00; для основных сердечно-сосудистых осложнений – 1,07; для инсульта – 1,25 и для ИБС – 0,90 [50, 70].

Таким образом, у больных гипертонической болезнью длительная терапия верапамилом-SR столь же эффективно предотвращает развитие сердечно-сосудис-

тых осложнений, как и диуретик хлорталидон. Результаты исследования VHAS указывают на наличие у верапамила способности предупреждать обострение ИБС. Церебропротективное действие верапамила, по-видимому, менее выражено, чем действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

В настоящее время проводится крупнейшее рандомизированное исследование, в котором оцениваются эффективность и безопасность верапамила-SR в качестве монотерапии и в форме фиксированной комбинации с трандолаприлом (препарат Тарка) у больных гипертонической болезнью, в частности влияние антигипертензивной терапии на сердечно-сосудистые осложнения атеросклеротического генеза.

Это - контролируемое исследование *International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST)*, в котором принимают участие 27 000 больных гипертонической болезнью в сочетании с ИБС. Предполагается, что после рандомизации одна половина больных в течение 2–3 лет будет получать антигипертензивную терапию с использованием верапамила, а другая половина – с отсутствием antagonистов Ca^{++} . Антигипертензивные препараты предполагается назначать по четырехступенчатой схеме, чтобы поддерживать АД ниже 135–140/85–90 мм рт. ст. В первой группе на 1-й ступени назначается верапамил-SR (240 мг/сут), на 2-й ступени к верапамилу добавляют трандолаприл (2–4 мг/сут), т.е. назначают препарат Тарка (180/2 (4) мг/сут), на 3-й ступени – препарат Тарка рекомендуется два раза в день (180/2 мг × 2 раза в день) и на 4-й ступени добавляют 25 мг гидрохлортиазида. Во второй группе при-

Антагонисты кальция и другие антиаритмические препараты при пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии

Таблица 10

Препарат	Дозы, мг	Эффективность, %
Острая конверсия (внутривенно):		
верапамил	5–12,5	>85
дилтиазем	20–25	>85
аденозин	2,5–20	>90
АТФ	6–30	>90
амиодарон	300	80
метопролол	2–20	50
пропафенон	100–200	>80
сotalол	12–75	75
флекаинид	20–140	>80
Поддерживающая терапия (внутрь):		
верапамил	240–480	>70
дилтиазем	90–270	60
амиодарон	200–600	>75
надолол	80–160	>60
прокайнамид	1000–2000	>60
пропафенон	450–900	>75
сotalол	240–320	>70
флекаинид	200–400	>65

Таблица 11

Побочные эффекты верапамила-SR, трандолаприла и их фиксированной комбинации в плацебо-контролируемых исследованиях

Показатели	Плацебо	Верапамил-SR	Трандолаприл	Тарка (180/2 мг)
Общее число больных	199	253	411	208
Больные с побочными эффектами (%)	25,6	34,2	27,3	27,9
Отмена препарата из-за побочных эффектов (%)	3,0	4,9	1,9	3,4
Наиболее частые побочные эффекты (> 1%):				
головная боль	7,5	5,7	7,1	4,8
запор	-	3,4	0,2	2,9
АВ-блокада I ст.	1,0	1,9	1,0	1,9
обострение кашля	1,5	2,7	2,4	1,9
астения	0,6	1,1	1,9	1,4
приливы	0,5	2,3	-	-
повышение АЛТ	0,5	2,3	0,7	1,0

Примечание: АЛТ – аланиновая трансаминаза (глютамат-пириват трансаминаза).

меняется атенолол в комбинации с гидрохлортиазидом, а на 4-й ступени добавляют 2 или 4 мг трандолаприла.

В исследовании INVEST предполагается сравнить влияние двух схем антигипертензивной терапии на смертность от любых причин и риск развития нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта. Кроме того, будет оцениваться влияние терапии на риск развития рака, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и желудочно-кишечных кровотечений [46].

Нарушения ритма сердца. Верапамил обладает антиаритмическим действием. В частности, он эффективно купирует пароксизмы реципрокной АВ-узловой тахикардии и замедляет ритм сокращений желудочков при мерцании предсердий [2, 9, 12, 17, 29, 30, 42, 67, 78].

Недавно обнаружено, что польза верапамила при мерцании предсердий не ограничивается замедлением ритма сокращений желудочков. Оказывается, больные с пароксизмальной формой мерцания предсердий, получающие верапамил, дольше остаются на синусовом ритме, чем больные, не получающие антагонисты Ca^{++} . Это объясняется тем, что верапамил ослабляет электрическое и механическое ремоделирование предсердий, которое развивается во время пароксизма мерцания

предсердий и сохраняется в течение некоторого времени после восстановления синусового ритма. Ремоделирование предсердий способствует персистированию мерцания предсердий [31, 32].

Верапамил считается препаратом выбора для купирования и профилактики пароксизмов при реципрокной АВ-узловой тахикардии (табл. 10). При купировании пароксизма он не уступает аденоzinу и АТФ и превосходит все другие антиаритмические препараты. В качестве средства профилактики верапамил, благодаря высокой эффективности и хорошей переносимости, не имеет себе равных. Есть данные, что верапамил может быть полезным при лечении желудочковой тахикардии у больных без структурного поражения сердца (так называемая идиопатическая желудочковая тахикардия). С другой стороны, применение верапамила противопоказано у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, поскольку он может ускорять проведение возбуждения по дополнительным предсердно-желудочковым путям. При синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта особенно опасно внутривенное введение верапамила у больных с мерцанием и трепетанием предсердий, когда частота предсердного ритма превышает 200-220 уд./мин. Менее опасно применение верапамила у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта

Таблица 12

Связь сердечно-сосудистых осложнений с применением антигипертензивных препаратов

Препараты	Фатальные события		Любые события		
	смерть	смерть от ИБС	ЗСН	ИБС	ОИМ
β-блокаторы	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
иАПФ	0,9 (0,6-1,4)	1,5 (0,6-3,4)	0,8 (0,3-1,9)	0,7 (0,3-1,6)	0,2 (0,0-1,1)
Верапамил	0,8 (0,4-1,4)	0,6 (0,2-2,2)	2,1 (0,9-4,8)	0,7 (0,2-2,4)	0,4 (0,1-3,3)
Дилтиазем	1,3 (0,8-2,1)	1,7 (0,7-3,8)	3,3 (1,5-6,9)	5,0 (2,1-12,3)	2,9 (0,8-11,2)
Нифедипин	1,7 (1,1-2,7)	1,9 (0,8-4,3)	3,5 (1,7-7,4)	3,5 (1,6-7,8)	5,6 (1,8-17,5)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ОИМ – острый инфаркт миокарда.

и реципрокной АВ-узловой тахикардии, при которой частота предсердного ритма, как правило, не превышает 160 уд./мин.

Кардиодепрессорное действие верапамила ограничивает его применение в качестве антиаритмического средства у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. Синдром слабости синусового узла и АВ-блокада II-III степени являются противопоказаниями для назначения верапамила [2, 9, 10, 12, 15, 17, 34, 42, 65, 67].

Атеросклероз. В последние десятилетия прошлого века накоплены многочисленные доказательства того, что верапамил обладает антиатерогенным действием. По меньшей мере в 10 экспериментальных исследованиях изучались антиатерогенные эффекты верапамила на различных моделях атеросклероза. Значительное торможение развития атеросклероза отмечено в пяти из этих исследований, несмотря на отсутствие существенных изменений в липидном составе крови [11].

В небольшом плацебо-контролируемом исследовании показано, что у больных ИБС, леченных верапамилом, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий реже прогрессирует и чаще подвергается обратному развитию. Так, за 13 мес. терапии обратное развитие стенозов наблюдалось у 27% больных, получавших верапамил и лишь у 6% больных, получавших плацебо. Обратное развитие стенозов отмечено у 21% больных, леченных верапамилом и лишь у 8% больных, получавших плацебо [30].

В сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании VHAS показано, что у больных гипертонической болезнью верапамил превосходит хлорталидон по способности вызывать обратное развитие атеросклероза сонных артерий. В течение четырех лет половина из 498 больных получала верапамил-SR (240 мг/сут) или хлорталидон (25 мг/сут). Не было различий между группами в исходных уровнях АД, снижении и уровнях АД во время последнего визита. Толщина интима-медиа в сонных артериях уменьшилась под влиянием терапии среди леченных верапамилом с достоверно большей скоростью, чем среди получавших хлорталидон ($p < 0,01$) [50, 70].

Таким образом, верапамил оказывает антиатерогенное действие, не зависящее ни от его антигипертензивного эффекта, ни от влияния на липидный состав крови.

Переносимость и безопасность верапамила

Верапамил отличается хорошей переносимостью. Опыт длительного применения верапамила-SR более чем у 20 тыс. больных гипертонической болезнью свидетельствует о том, что какие-либо побочные эффекты

встречаются примерно у 10-15% больных. Наиболее частыми побочными эффектами верапамила являются запор (4-6,5%), периферические отеки (1-2%), головокружение (1-4%) и головная боль (1-1,5%). Отменять верапамил из-за развития побочных эффектов приходится всего лишь в 3-5% случаев. Среди побочных эффектов, потребовавших отмены верапамила, самыми частыми являются запор, головокружение, тошнота/рвота и головная боль [10, 25, 42, 50, 67, 70, 78].

При ретроспективном анализе побочных эффектов у более 1000 больных с артериальной гипертензией, у которых проводилось сравнение эффективности и безопасности верапамила-SR, трандолаприла и препарата Тарка, обнаружено, что верапамил-SR столь же хорошо переносится больными, как и плацебо (табл. 11). Только запор встречался у больных, леченных верапамилом-SR чаще, чем у больных, получавших плацебо.

Переносимость – лишь один из аспектов безопасности лекарственного средства. Говорить о безопасности препарата можно, если имеются доказательства того, что при длительном использовании он не оказывает влияния на течение и исход заболевания. В 1995 г. *B. Psaty и K. Furberg* и соавт. сообщили о повышенной смертности больных ИБС или гипертонической болезнью, получающих антагонисты Ca^{++} . Другие исследователи не обнаружили связи между применением антагонистов Ca^{++} и смертностью или риском развития инфаркта миокарда. Тем не менее вопрос о безопасности антагонистов Ca^{++} при длительном назначении у больных с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы остается открытым.

M. Pahor и соавт. [44] проанализировали результаты многолетнего проспективного когортного исследования, в котором приняли участие 906 больных гипертонической болезнью старше 70 лет. Расчеты показали, что вероятность серьезных сердечно-сосудистых осложнений при лечении некоторыми антагонистами кальция значительно выше, чем при лечении β -адреноблокаторами и иАПФ (табл. 12).

Как видно, риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных гипертонической болезнью при лечении β -адреноблокаторами и иАПФ практически одинаковый. По сравнению с β -адреноблокаторами дилтиазем и нифедипин достоверно повышают риск развития ИБС. Более того, нифедипин увеличивает также риск развития сердечной недостаточности и острого инфаркта миокарда. В отличие от дилтиазема и нифедипина риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих верапамил, не отличается от такового при лечении β -адреноблокаторами.

Следовательно, у пожилых больных гипертонической болезнью верапамил — наиболее безопасный из трех изучавшихся антагонистов Ca^{++} .

Верапамил в отличие от других антагонистов Ca^{++} оказался непричастным даже к самоубийствам в Швеции. Дело в том, что, как показали расчеты, в Швеции относительный риск самоубийств у лиц, получающих антагонисты Ca^{++} , с поправкой на возраст и пол составляет 5,6 по сравнению с не принимавшими антагонистов кальция (95%-ный доверительный интервал от 1, до 20,5). Статистический анализ показал, что риск самоубийств не коррелирует с верапамилом, диуретиками, β -адреноблокаторами и иАПФ, однако слабо, но достоверно значимо коррелирует с дилтиаземом и антагонистами Ca^{++} дигидропиридинового ряда [33].

Таким образом, в настоящее время имеются убедительные доказательства не только хорошей переносимости верапамила, но и его безопасности при длительном применении.

Итак, верапамил — первый антагонист Ca^{++} — используется в клинической практике в течение 40 лет. За это время клинические наблюдения о высокой эффективности верапамила при стенокардии, артериальной

гипертензии, суправентрикулярных аритмиях и атеросклерозе были подтверждены результатами многочисленных контролируемых исследований. Верапамил отличается хорошей переносимостью. В отличие от антагонистов Ca^{++} дигидропиридинового ряда безопасность верапамила никогда не вызывала сомнений, за исключением больных острым инфарктом миокарда или больных с систолической дисфункцией левого желудочка.

Abstract

Verapamil is used as an antidysrhythmic and antianginal agent. It works by inhibiting the movement of calcium ions across cell membranes. The slow calcium ion current blocked by verapamil is more important for the activity of the SA and AV nodes than for many other tissues in the heart. By interfering with this current, calcium channel blockers achieve some selectivity of action. Verapamil decreases atrial automaticity, reduces AV conduction velocity, and prolongs the AV nodal refractory period. In addition, verapamil depresses myocardial contractility, reduces vascular smooth muscle tone, and dilates coronary arteries and arterioles in normal and ischaemic tissues. The number of most important clinical trials was reviewed in present article to demonstrate the place of Isoptin in modern medicine.

ЛИТЕРАТУРА

- 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. — J. Hypertension, 1999; 17 (2): 151-195.
2. Akhtar M., Tchou P., Jazayeri M. Use of calcium channel entry blockers in the treatment of cardiac arrhythmias. — Circulation, 1989; 80 (suppl. 6): IV-31—IV-39.
3. Andersson D.E., Rojdmark S. Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. — Acta Med. Scand., 1981; 210: 27-31.
4. Andersson K.R. Calcium-entry blockers. A heterogenous family of compounds. — Acta Med. Scand., 1984; (suppl. 694): 142-152.
5. Bakris G., Weir M., DeQuattro V. et al. Renal effects of a long-term ACE inhibitor, trandolapril (T) or nondihydropyridine calcium blocker, verapamil (V) alone or in a fixed combination in diabetic nephropathy: A randomized double blind placebo controlled multicenter study. — Nephrology, 1997 (suppl, 1): S271.
6. Bakris G., Weir M., DeQuattro V. et al. Renal, hemodynamic and antiproteinuric response to an ACE inhibitor, trandolapril or calcium antagonist, verapamil alone or in a fixed combination in patients with diabetic nephropathy: A randomized multicenter study. — J.Amer. Soc. Nephrology, 1996; 7: 1546-1552.
7. Beller G.A. Calcium antagonists in the treatment of Prinzmetal's angina and unstable angina pectoris. - Circulation, 1989; 80 (suppl. 6): IV-76—IV-87.
8. Bertolet B.D. Calcium antagonists in the post-myocardial infarction setting. — Drugs. Aging., 1999; 15 (6): 461-470.
9. Bhadra K., Marchlinski F.E. Ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. - Amer. Heart J., 1993; 126 (5) 1194-1198.
10. Broden R.N., Benfield P. Verapamil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in coronary artery disease. — Drugs, 1996; 51: 782-819.
11. Catapano A.L. Calcium antagonists and atherosclerosis. Experimental evidence. — Europ. Heart J., 1997; 18 (suppl. A): A80-A86.
12. Chakko S., Bassett A.L. The antiarrhythmic effectiveness of calcium antagonists. - In: Calcium antagonists in clinical medicine. Ed. by M. Epstein. — Philadelphia, 1998. —pp. 135-140.
13. Cummings J.M., Arnadio P., Jr., Nelson L. The role of calcium channel blockers in the treatment of essential hypertension. — Arch. Intern. Med., 1991; 151 (2): 250-259.
14. Ferrari R., Cuchini F., Bolognesi R. et al. How do calcium antagonists differ in clinical practice? - Cardiovasc. Drug Therapy, 1994; 8 (suppl. 3): 566-575.
15. Ganz L. I., Friedman P.L. Supraventricular tachycardia. — New Engl. J. Med., 1996; 332 (3): 162-173.
16. Gibson R.S., Hansen J.F., Messerli F. et al. Long-term effects of diltiazem and verapamik on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial and the Second Danish Verapamil Infarction Trial studies. — Amer. J. Cardiol., 2000; 86 (3): 275-279.
17. Gill J.S., Blaszyk K., Ward D. E. K. Verapamil for the suppression of idiopathic ventricular tachycardia of left bundle branch block-like morphology. - Amer. Heart J., 1993; 126 (5) 1126-1133.
18. Grossman E., Messerli F. Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate, and blood pressure. - Amer. J. Cardiol., 1997; 80: 1453-1458.
19. Hansen J.F., Hagerup L., Sigurd B. et al. Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. — Amer. J. Cardiol., 1997; 79 (6): 738-741.
20. Hansen J.F. Review of postinfarct treatment with verapamil: Combined experience of early and late intervention studies with verapamil in patients with acute myocardial infarction. — Cardiovasc. Drug Therapy, 1994; 8 (suppl. 3): 543-547.
21. Hansen J.F., Hagerup L., Sigurd B. et al. Treatment with verapamil and trandolapril in patients with congestive heart failure and angina pectoris or myocardial infarction. — Amer. Heart. J., 1997; 134 (part 2): S48-S52.
22. Hansen J.F., Tingsted L., Rasmussen V. et al. Verapamil and angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and reduced left ventricular ejection fraction. — Amer. J. Cardiol., 1996; 77 (16): 16D-21D.
23. Hjemdahl P., Eriksson S.V., Held C. et al. Prognosis of patients with stable angina pectoris on antianginal therapy. - Amer. J. Cardiol., 1996; 77 (suppl. 16): 6D-15D.
24. Hoberg E., Schwarz F., Schonig A. et al. Prevention of restenosis by verapamil. The Verapamil Angioplasty Study (VAS). — Circulation, 1990; 82 (suppl. III): III-428.
25. Holzgreve H., Distler A., Michaelis J. et al. Verapamil versus hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. Results of long term double blind comparative trial (VERDI). — Brit. Med. J., 1989; 299: 881-886.
26. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) — Arch. Intern. Med., 1997; 157: 2413-2446.
27. Kaplan N. Calcium entry blockers in the treatment of hypertension. — JAMA, 1989; 262 (6): 817-823.
28. Kaplan N.M. Clinical hypertension. 7th edition. — Baltimore, 1999.
29. Kaplinski E. Significance of left ventricular hypertrophy in cardiovascular morbidity and mortality. - Cardiovasc. Drug Therapy, 1994; 8 (suppl. 3): 549-556.
30. Kober G., Schneider W., Kaltenbach M. Can the progression of coronary sclerosis be influenced by calcium antagonists? — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1988; 12 (soppl. 8): S66-S68.
31. Lee S.H., Yu W.C., Cheng J.J. et al. Effect of verapamil on long-term tachycardia-induced atrial electrical remodeling. — Circulation, 2000; 101: 200-206.

32. Leistad E., Alknes G., Verburg E. et al. Atrial contractile dysfunction after short-term atrial fibrillation is reduced by verapamil but increased by BAY K8644. — Circulation, 1996; 93: 1736-1754.
33. Lindberg G., Bingeors J., Ranstam J. et al. Use of calcium antagonists and risk of suicide: Ecological findings confirmed in population based cohort study. — Brit. Med. J., 1998; 316 (7133): 741-745.
34. Mannino M.M., Mehta D., Gomes J.A. Current treatment options for paroxysmal supraventricular tachycardia. — Amer. Heart J., 1994; 127 (2): 475-480.
35. Mehta J., Pepine C. J., Day M. et al. Short-term efficacy of oral verapamil in rest angina. — Amer. J. Med., 1981; 71: 977-982.
36. Messerli (ed.) Cardiovascular drug therapy. 2th edition. — Philadelphia, 1996.
37. Messerli F. (ed.) The ABC of antihypertensive therapy. 1th edition. - New York, 1994.
38. Messerli F. (ed.) The ABC of antihypertensive therapy. - 2th edition. - Philadelphia, 2000.
39. Messerli F., Frishman W.H., Elliott W.J. for the Trandolapril Study Group. Effects of verapamil and trandolapril in the treatment of hypertension. — Amer. J. Hypertension, 1998 11 (3): 322-327.
40. Messerli F.H., Michalewicz L. Cardiac effects of calcium antagonists in hypertension. — In: Calcium antagonists in clinical medicine. Ed. by M.Epstein. — Philadelphia, 1998. — P. 81-98.
41. Messerli F.H., Michalewicz L. Hypertensive heart disease: not all calcium antagonists are created equal. — J. Hypertension, 1998; 16 (suppl. 9): S3-S8.
42. Opie L.H. Clinical use of calcium channel antagonist drugs. 2th edition. — Boston, 1990.
43. Opie L.H. Drugs for the heart. 4th edition. — Philadelphia, 1995
44. Pahor M., Guralnik J.M., Corti M.C. et al. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. — J. Amer. Geriatr. Soc., 1995; 43: 1191-1197.
45. Pepine C.J., Faith G., Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: An overview of randomized trials. — Clin. Cardiol., 1998; 21: 633-641.
46. Pepine C.J., Handberg-Thurmond E. et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): An internet-based randomised trial in coronary artery disease patients with hypertension. — JACC, 1998; 32 (5): 1228-1237.
47. Purcell H., Waller D.G., Fox K. Calcium antagonists in cardiovascular disease. — BJCP, 1989; 45 (10): 369-379.
48. Rehnqvist N., Hemdahl P., Billing E. et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSiS). — Europ. Heart J., 1996; 17: 76-81.
49. Rengo F., Carbonin P., Pahor M. et al. A controlled trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the calcioin Antagonist Reinfarction Italian Study (CRIS). - Amer. J. Cardiol., 1996; 77 (5):365-369.
50. Rosei E.A., Palu C.D., Leonetti G. et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS). - J. Hypertension, 1997; 15: 1337-1344.
51. Ruggenenti P., Remuzzi G. et al. Primary prevention of renal failure in diabetic patients: the Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial. - J. Hypertension, 1998; 16 (suppl. 1): S95-S97.
52. Safar M., Benetos A., Juvin P. EVEREST'98. Multicenter trial of the antihypertensive efficacy and safety of ISOPTIN SR. — Act. Med. Int.- l'Hypertension, 1990; 2 (7): 3-7.
53. Speders S., Sosna J., Schumacher A. et al. Efficacy and safety of verapamil SR 240 mg in essential hypertension. Results of a multicentric phase IV study. — J. Cardiovasc. Pharmacol., 1989; 13 (suppl. 4): S50-S52.
54. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Study II - DAVIT II). — Amer. J. Cardiol., 1990; 66 (10):779-785.
55. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. — Amer. J. Cardiol., 1990; 66 (21):331-401.
56. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Secondary prevention of death and reinfarctin with verapamil afstre an acute myocardial infarction. — J. Human Hypertension, 1990; 4 (suppl. 5): 19-25.
57. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Verapamil in acute myocardial infarction. - Europ. Heart J., 1984; 5 (7): 516-523.
58. Triggle D.J. Mechanisms of action of calcium channel antagonists. - In: Calcium antagonists in clinical medicine. Ed. by M.Epstein. — Philadelphia, 1998. — P. 1-26.
59. Valentini V.A., Wilson M., Wear W., Bakris G.L. A perspective on converting enzyme inhibitors and calcium antagonists on diabetic renal disease. — Arch. Intern. Med., 1991; 151: 2367-2372.
60. Veratran Study Group. Effects of verapamil SR, trandolapril and their fixed combination on 24-hour blood pressure. - Amer. J. Hypertension, 1997; 10 (5): 492-499.
61. Vetrovec G.W. Calcium antagonists and myocardial ischemia. — In: Calcium antagonists in clinical medicine. Ed. by M.Epstein. — Philadelphia, 1998. —pp. 99-111
62. Viskoper R.J., Compagnone D., Diez R. et al. Verapamil and trandolapril alone and in fixed combination in moderate essential hypertension: a multicenter, double-masked study — Curr. Ther. Res., 1997; 58 (6): 331-342.
63. Viskoper R.J., Compagnone D., Diez R. et al. Verapamil and trandolapril alone and in fixed combination on 24-hour ambulatory blood pressure profiles of patients with mild to moderate essential hypertension. — Curr. Ther. Res., 1997; 58 (6): 343-351.
64. Waters D.D., Theroux P., Szlachetko J. et al. Provocative testing with ergonovine to assess the efficacy of treatment with nifedipine, diltiazem and verapamil in variant angina. — Amer. J. Cardiol., 1981; 48: 123-130.
65. Waxman H., Beauregard L.-A., Volosin K.J. Calcium Antagonists. — In: Current management of arrhythmias. Ed. by L.N.Horowitz. — Philadelphia, 1991. -pp. 313-317.
66. Weinberger M.H. The relationship of sodium balance and concomitant diuretic therapy to blood pressure response with calcium channel blockers. age, race, and obesity on hypertensive mechanisms and therapy. — Amer. J. Med., 1991; 90 (suppl. 5A): 15S-20S.
67. Weir M.R., Zachariah P.K. Verapamil. - In: F. Messerli (ed.) Cardiovascular drug therapy. 2th edition. — Philadelphia, 1996 pp. 915-925.
68. Weir W.R. Impact of age, race, and obesity on hypertensive mechanisms and therapy. — Amer. J. Med., 1991; 90 (suppl. 5A): 3S-14S.
69. Winniford M.D., Johnson S.M., Mauritsen D.R. et al. Verapamil therapy for Prinzmetal's variant angina: Comparison with placebo and nifedipine. — Amer. J. Cardiol., 1982; 50: 913-918.
70. 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 chlorthalidone on carotid intima-media thickness. - J. Hypertension, 1998; 16: 1667-1676.
71. Zannad F., Matzinger A., Larche J. Through/peak ratios of once daily angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. - Amer. J. Hypertension, 1996; 9: 633-643.
72. Капнов Ю.А., Соболеева Г.Н. Антагонисты кальция — препараты первой линии в современной кардиологии (1-я часть) // Тер. архив, 1995; №6: 81-84
73. Кобалава Ж.Л., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония в вопросах и ответах. Справочник для практикующих врачей. — М., 2002.
74. Маколкин В.И., Подзолков В.И. Изоптин. Эволюция взглядов от Флекенштейна до наших дней. — Тер. архив, 1998; №10: 79-81
75. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1) // Клиническая фармакология и терапия, 2000, 3: 5-30.
76. Преображенский Д.В. Клиническое применение антагонистов кальция. - М., 1993.
77. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. Ч. I. — М., 1999.
78. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. - М., 1997.
79. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Краткий справочник по лечению гипертонической болезни. — М., 1997.
80. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Применение антагонистов кальция в кардиологической практике. - М., 1997.