

# Артериална хипертония - подход при лечението. Място на калциевите антагонисти в лечението на артериалната хипертония

Доц. г-р Здравка Каменова, гм

Началник на Втора вътрешна клиника по кардиология и ревматология, УМБАЛ - ЕАД, Ст. Загора

Още през 1999 г. V. Dzau и Braunwald поставиха артериалната хипертония сред най-важните рискови фактори в "Cardiovascular continuum", участващи в атерогенезата, еволюцията на ИБС през ОКС до сърдечна недостатъчност и смърт. Артериалната хипертония е социално-значим проблем поради високата заболяемост, болестност, инвалидност и смъртност. В света боледуват над 1 млрд., а в България хипертониците са **1.7 млн.** – **около 33% от възрастното население.** Според Metropolitan Live Insurance Co., N.Y., ако очакваната продължителност на живота на лицата с нормално артериално налягане е 41.5 г., то тя намалява прогресивно с повишаването му, за да достигне 25 г. при АН 150/100 mm Hg.

Напълно естествен е въпросът *има ли изход?* Отговорът е да. Адекватното лечение на АХ удължава живота. Сnižението на САМ с 12 mm Hg за 10 г. спасява от смърт 1 от 11 лекувани пациенти, понижава честотата на мозъчния инсулт с 35-40%, на миокардния инфаркт с 20-25% и на сърдечната недостатъчност с 50% (JNC VII).

Съвременният подход при лечението на артериалната хипертония се базира на познанията, натрупани от големите рандомизирани проучвания, мета-анализите върху огромен брой проспективно проучвани болни и формулирани в VII доклад на JNC и Guidelines на европейската кардиологична асоциация през 2003 г.

На първо място трябва да се установят рисковите фактори за АХ (захарен диабет, дислипидемия, тютюнопушене, наднормено тегло, хиперхомоцистеинемия, хиперфибриногенемия, пол – мъже или жени в менопауза, възраст над 55 г. за мъже и над 60 г. за жени, фамилна обремененост). На второ място се прави оценка на таргетните органи: сърце - ЛКХ, ИБС със или без преживян миокарден инфаркт, преживяни РТСА, АКБ, СН; мозък - ПНМК или мозъчен инсулт; микроалбуминурия; периферно-съдово заболяване; ретинопатия.

Въз основа на тези данни трябва да се направи стратификация на риска за количествено определяне на прогнозата.

Задачите, които си поставяме при лечение на АХ, са:

1. Пълна корекция на стойностите на АН (< 120/80 mmHg).
2. 24-часов контрол на АН при еднократен или двукратен дневен прием.
3. Запазен вариабилитет на АН и запазване на нощния ген.
4. Благоприятен ефект върху метаболитния синдром и пълна корекция на рисковите фактори.
5. Намаляване на честотата на сърдечно-съдовите инциденти.
6. Подобро качество на живот.

Чрез достигането на препоръчаните прицелни стойности ще постигнем поставените задачи при лечението на АХ (табл. 1).

Основните групи медикаменти за лечение на артериалната хипертония са агренергичните инхибитори ( $\alpha_1$ -блокери,  $\beta$ -блокери и смесени), АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери, блокери на калциевите канали, диуретици, агонисти на имигазолиновите рецептори, вазодилататори (ESH, JNC VII).

От синтезирането и навлизането в практиката на Verapamil през 60-те години и Nifedipine и Diltiazem през 70-те години, блокери на калциевите канали (калциеви антагонисти, КА) преминаха през период на големи надежди, на колебание и отрицание през периода 1986-1990 г., за да последва нов възход, предизвикан от новите форми и препарати. След резултатите от проучването TRENT (Trial of Early Nifedipine in Acute Myocardial infarction, 1986 г.), в което липсваха доказателства за полза или вреда от приложението на Nifedipine при ОМИ и преждевременното прекратяване на проучването HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial, 1986) по-

	Измерено в клиника		Измерено амбулаторно	
	Без диабет	С диабет	Без диабет	С диабет
Кръвно налягане				
Оптимално	<120/80	130/80	<115/80	125/75

Табл. 1. Прицелни стойности на АН

ради високата честота на ОМИ при пациенти с НАП (Furbrg et al.) беше възприето, че бързодействащият Nifedipine не е подходящ за лечение на остър коронарен синдром, с изключение на ангина на Принцметал. Съобщението на Rahor et al. за повишен риск от карцином сред лекуваните с КА съвсем разколеба медицинската общественост. Това становище негласно се екстраполира и върху болните с АХ. По-новите проучвания (TIBET, ACTON, STONE, INSIGHT) реабилитираха калциевите антагонисти както при лечение на стабилната стенокардия, така и при лечение на АХ.

Калциевите антагонисти са хетерогенна група медикаменти, които се фиксират към волтаж-зависимите калциеви канали. По този начин те намаляват инфлукса и бионаличността на Ca<sup>2+</sup> в клетката. Основание за приложение на КА в лечението на сърдечно-съдовите заболявания е йонната хипотеза, обединяваща ССЗ и метаболитните заболявания, АХ, "Х" синдром и стареене. Нарушеното разпределение на вътреклетъчните свободни йони е общ патофизиологичен механизъм, в който повишеният вътреклетъчен Ca<sup>2+</sup> е едно от основните нарушения, свързващо АХ, ЛКХ и инсулиновата резистентност.

Блокирайки L-тип калциевите канали на нивото на миокардните клетки, КА понижават контрактилната активност с последващ антиисхемичен ефект. На ниво съдови и мускулни клетки се постига съдова и коронарна дилатация т.е. антиис-

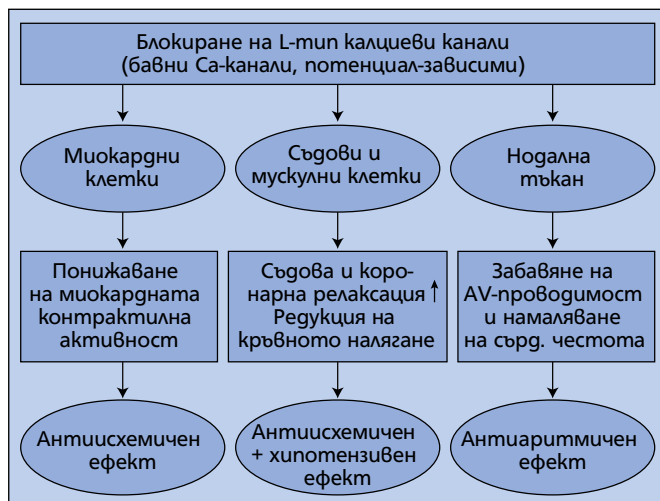


Табл. 2. Механизъм на действие на калциевите антагонисти

Група / тъканна избирателност	поколение			
	първо	второ		трето
		Нови форми	Нови препарати	
Дихидропиридинови/артерии>сърце	Нифедипин Никардипин	Нифедипин SR/GITS Никардипин SR	Фелодипин Низолдипин Нитрендипин Нимодипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин
Бензотиазепини/артерии=сърце	Дилтиазем	Дилтиазем SR		
Фенилалкиламини/артерии ≤ сърце	Верапамил	Верапамил SR	Верапамил	

Табл. 3. Класификация на калциевите антагонисти

хемичен и хипотензивен ефект. Въздействието върху нодалната тъкан резултира в забавена AV-проводимост и по-ниска сърдечна честота, чрез което се постига антиаритмичен ефект (табл. 2).

Калциевите антагонисти са разнородни по своята химическа структура медикаменти. Обединяващ момент между тях е, че всички те намаляват периферното съдово съпротивление, като въздействат предимно върху артериалната система, чрез което намаляват следнатоварването на сърцето. Основната разлика е в селективността на свързването с Ca<sup>2+</sup>-каналите на съдовете и миокарда (табл. 3).

Препаратите от групата на дихидропиридиновите имат висока избирателност към артериите, бензотиазепините имат еднакво въздействие върху съдовете и сърцето, а фенилалкиламините проявяват избирателност предимно към сърдечните структури. Тази селективност на КА намира отражение в различните им хемодинамични ефекти (табл. 4).

Всички те предизвикват коронарна вазодилатация, но дихидропиридиновите имат и периферна вазодилатация без да променят сърдечната честота и без да потискат контрактилитета. Фенилалкиламините и бензотиазепините са добри коронародилататори, по-слабо повлияват периферно съдово съпротивление, забавят AV-проводимостта и с това сърдечната честота и притежават отрицателен инотропен ефект.

За около 40-годишен период калциевите антагонисти претърпяха значителна еволюция. Първото поколение включва краткочействащите медикаменти Nifedipine и Nicardipine, Diltiazem,

Медикамент	Коронарна вазодилатация	Системна вазодилатация	Сърдечна честота	Кардиоинотропизъм
Дихидропиридинови (Нифедипин)	++	++	0	0
Фенилалкиламини (Верапамил)	++	+	↓	↓±
Бензотиазепини (Дилтиазем)	++	+	↓	±

Табл. 4. Хемодинамични ефекти на КА

Verapamil. Второ поколение се представлява от група от нови форми с удължено излъчване на същите медикаменти (Nifedipine SR/GITS, Nifedipine SR, Diltiazem SR, Verapamil SR) и група от нови препарати (Felodipine, Nisoldipine, Nitrendipine, Nimoldipine от дихидропиридиновата група) и Galopamil от верапамиловата група. Интересна е третата генерация КА, която е дихидропиридинова. Тя има представител с дълъг плазмен полуживот или плазмено контролирана кинетика (Amlodipine) и друга подгрупа с дълъг рецепторен полуживот или мембранно контролирана кинетика (Lercanidipine, Lacidipine, Manidipine).

При така представените групи калциеви антагонисти възниква необходимостта от анализ на техните предимства и недостатъци (табл. 5).

Поради бързото и кратко действие първото поколение препарати, особено дихидропиридините, активират неврохуморалните системи, което предизвиква тахикардия, повишава кислородната консумация с потенциални аритмии и зачестяваща стенокардна симптоматика. Отрицателният дромotropен и инотропен ефект ги прави безполезни при ЛК-дисфункция и след ОМИ.

Като се имат предвид недостатъците на КА от първо поколение, насоките за развитие на тази група бяха в следните насоки:

1. Увеличаване на продължителността на действието.
2. Повишаване на селективността.
3. Подобряване на профила на страничните ефекти.
4. Неповлияване на AV-проводимостта.
5. Повлияване на тъканната селективност.

С повече предимства са КА от второ поколение поради по-бавното начало и плавното и про-

дължително действие, по-слабото потискане на контрактилитета, по-високата съдова селективност и субваскуларната им селективност, което ги прави по-мощни, с по-малко странични ефекти и някои от тях подходящи при церебро-васкуларна симптоматика. Представителите на третото поколение дихидропиридинови са с плавно начало и продължително 24-часово действие, което ги прави високо ефективни при минимални странични прояви.

Ако разгледаме фармакокинетичния профил на Нифедипин при различните му форми, се налага идеята за големите предимства на формите с удължено действие и модифицирано освобождаване (табл. 6).

Предимствата на ретардните дихидропиридинови са :

1. Подобрен комплайънс поради еднократен или двукратен прием на медикамента и по-лесен амбулаторен контрол.
2. Премахване на колебанията в плазмената концентрация.
3. Отпадане на обичайните странични явления – зачервяване, тахикардия, хипотония, оток на крайниците.
4. Подобро качество на живот.

Всички тези предимства правят препаратите от групата приложими при широк кръг болни с: артериална хипертония, вазоспастична ангина пекторис, стабилна ангина пекторис, феномен на Рейно, захарен диабет тип 2 за предотвратяване на бъбречната недостатъчност и намаляване на протеинурията, пулмонална хипертония, постхеморагичен церебрален вазоспазм, мигрена, спастични състояния в гастроентерологията. Основните индикации за употреба на КА при хиперто-

Първо поколение	Второ поколение	Трето поколение
<ul style="list-style-type: none"> <li>Бързо и кратко действие</li> <li>Активиране на неврохуморалните системи</li> <li>Тахикардия, аритмия, стенокардия</li> <li>/-/дро- и инотропен ефект</li> <li>Не са полезни при ЛК-дисфункция и след МИ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>По-бавно начало и по-продължителен ефект</li> <li>По-висока съдова селективност</li> <li>По-слаб /-/ инотропен ефект-дават се и при ЛК-дисфункция</li> <li>Субваскуларна селективност, напр. церебрална</li> <li>По-мощни, с по-малко странични ефекти</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Плавно начало и продължително действие</li> <li>Високо ефективни</li> <li>Максимална поносимост с миним. странични действия</li> </ul>
<b>Ниската ефективност и недовършените резултати се отнасят само за бързодействащите Са-антагонисти</b>		

Табл. 5. Недостатъци и предимства на КА

Начало на действие	
Сублингвално	- 2-3 минути
Обикновена таблетка	- 15-20 минути
SR таблетка	- 20 минути
Пикова концентрация	
Обикновена таблетка	- 30 минути
SR таблетка	- 6 часа
Продължителност на действие	
Обикновена таблетка	- 5-6 часа
SR таблетка (GITS)	- 24 часа

Табл. 6. Фармакокинетичен профил на Nifedipine

категория	проучвания
1. АХ при възрастни пациенти	STOP 2 trial, ALLHAT, STONE
2. Изолирана систолна хипертония	Chinese trial
3. АХ+стенокардия	INVEST, ASCOT, DAVID II, PREVENT, APSIS
4. АХ+периферни съдови заболявания	ELSA
5. АХ+каротидна атеросклероза	PREVENT
6. АХ при бременност и цветнокожи	

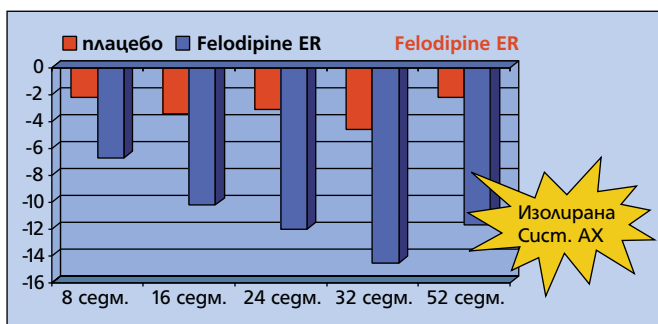
Табл. 7. Основни индикации за употреба на КА при хипертония

ния са при възрастни пациенти, изолирана систолна хипертония, артериална хипертония съчетана със стенокардия и периферно-съдови заболявания, при бременност и при цвятнокожи, което е доказано в редица големи проучвания (табл. 7).

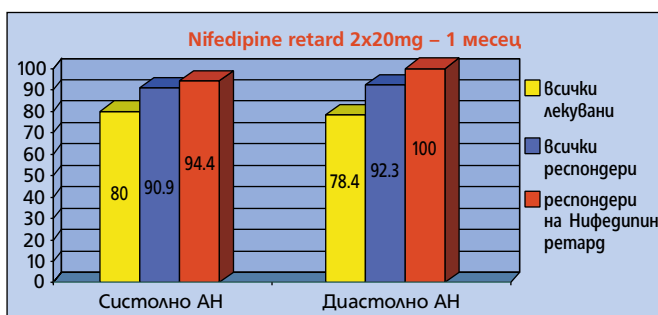
Мотивацията за тези индикации не са само хемодинамичните ефекти на калциевите антагонисти, а тя се основава и на допълнителните (плейотропни) ефекти на тези медикаменти. Те са:

1. Метаболитно неутрални (не повлияват негативно липидния профил, кръвната захар и пикочната киселина).
2. Не предизвикват задръжка на  $\text{Na}^+$  и вода.
3. Имат начален диуретичен ефект.
4. Предизвикват регресия на ЛКХ.
5. Намаляват прогресията на атеросклерозата, дори намаляват съотношението интима/медия на каротидната артерия.
6. Нефропротективен ефект поради редукция на системното АН, редукция на бъбречната хипертрофия, модулиране на мезангиалния трафик на макромолекулите, редукция на метаболитната активност на остатъчните бъбреци, подобрене на уремичната нефрокалциноза, намаление на митогенните ефекти на растежните фактори, блокиране на налягане-индуцирания инфлуks на  $\text{Ca}^{2+}$ , редукция на образуване на свободни радикали.
7. Подобряват микроциркулацията.
8. Не повлияват белодробната функция.
9. Не влияят върху потентността.

Калциевите антагонисти са показани за лечение на АХ с редица съпътстващи състояния: диабет, подагра, дислипидемия, ИБС, астма, периферно-съдови заболявания и стеноза на реналната артерия.



Фиг. 8. Ефект на Felodipine върху артериалното налягане



Фиг. 9. Ефект върху Т/Р-съотношението

Последвалите проучвания с дихидропиридинови медикаменти с удължено освобождаване доказват благоприятните им ефекти. Авторите на STONE установяват, че Нифедипин в ретаргната си форма намалява общата сърдечно-съдова смъртност с 59%, честотата на мозъчните инсулти 2.3 пъти и честотата на сериозните аритмии 6.8 пъти. Чрез Nifedipine GITS в проучването INSIGHT с 50% е намален прогнозиранят риск от сърдечно-съдова заболяемост и смърт при високо рискови хипертоници.

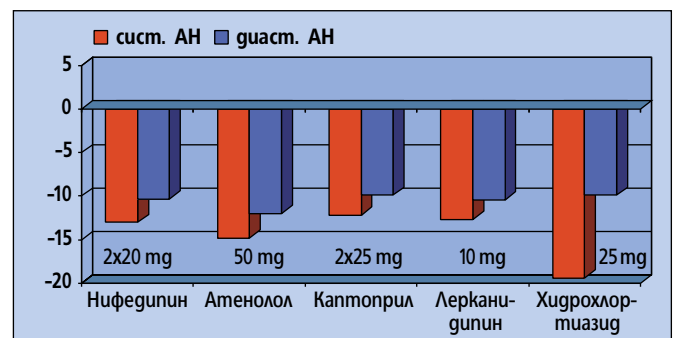
В проучванията TIBET и ACTION са постигнати положителни резултати при лечение на болни със стабилна стенокардия.

Дихидропиридиновите производни от второ и трето поколение понижават сигнификантно както САН, така и ДАН, като не причиняват ортостатизъм, което ги прави подходящи при лечението и на изолираната систолна хипертония (фиг. 8).

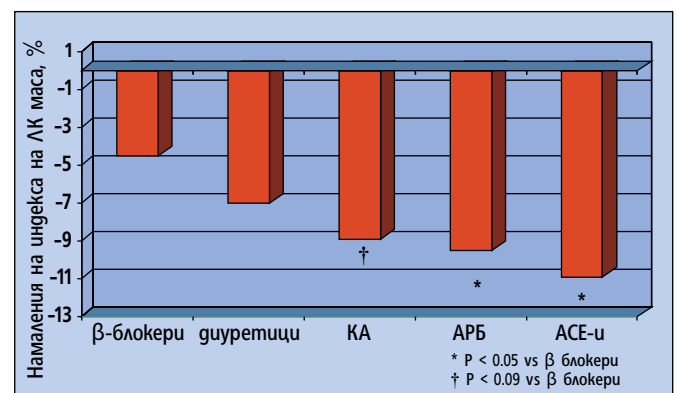
Те запазват хипотензивния си ефект непроменен няколко часа след последната доза, осигуряват добър 24-часов контрол поради благоприятното Т/Р-съотношение (фиг. 9).

При сравнение на дихидропиридиновите КА с Атенолол, Каптоприл и Хидрохлоротиазид е видно, че те имат идентичен ефект върху систолното и диастолното налягане, както бета-блокера и АСЕ-инхибитора, а при диуретика се наблюдава по-голямо понижение на САН (фиг. 10).

Мета-анализът на 72 проучвания доказва, че с помощта на КА, както и на АРБ и АСЕ-инхибито-



Фиг. 10. Ефект върху артериалното налягане



Фиг. 11. Регресия на ЛКХ: Мета-анализ на 72 проучвания с 2925 болни с еквивалентни стойности на АН



ри, се постига регресия на ЛКХ, а други проучвания демонстрират благоприятно повлияване на съотношението интима/медия на каротидната артерия, считано за прогностичен маркер за еволюцията на атеросклерозата (фиг. 11).

Страничните ефекти на съвременните КА, сравнени със страничните ефекти на другите антихипертензивни медикаменти, са относително по-малобройни, което осигурява добрия комплайънс на болните (табл. 12).

Като се имат предвид резултатите от множеството проучвания за лечението на АХ, част от които са цитирани по-горе, данните от ALLHAT, VII JNC-доклад и насоките за лечение на ESH/ESC от 2003 г., считаме за рационален предложеният в тези документи подход за лечение на АХ:

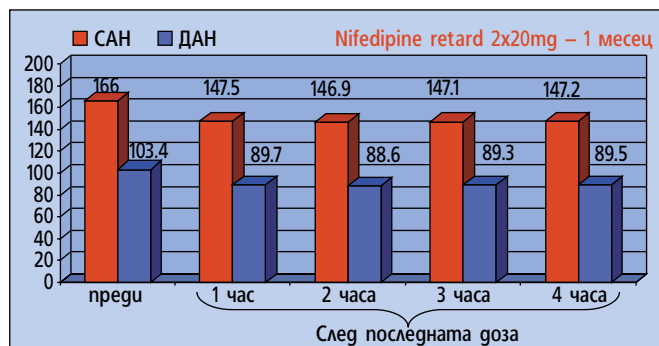
1. Промяна в стила на живот с оглед контрол над рисковите фактори.
2. Неусложнена хипертония – диуретици, бета-блокери, АСЕ-и, АРВ, КА.
3. Задължителни индикации при болни със захарен диабет, МИ, ЛКХ, изолирана систолна хипертония, сърдечна недостатъчност.

Алгоритъмът от VII доклад на JNC започва с промяната в стила на живот и при условие, че не се постигнат прицелните стойности на АН се препоръчва стартиране на медикаментозното лечение в зависимост от наличието на съпътстващи заболявания и степента на АХ.

На лекуващия лекар се предоставя правото да започне терапията с един медикамент в ниска доза или комбинация от два медикамента в нис-

Странични ефекти	КА	Диуретици	β-блокери	АСЕ-инхибитори	α-блокери
Главоболие	+	-	-	-	-
Зачервяване	+	-	-	-	-
Диспнея	-	-	+	-	-
Летаргия	-	-	+	-	-
Импотенция	-	+	+	-	-
Кашлица	-	-	-	+	-
Подагра	-	+	-	-	-
Оток	+	-	-	-	-
Ортостатизъм	-	+	-	-	+
Рейноподобни	-	-	+	-	-

Табл. 12. Странични ефекти на антихипертензивните медикаменти



Фиг. 13. Дихидропиридинови КА при артериална хипертония

ка доза. Ако не се достигнат прицелните стойности, се увеличава дозата на медикамента при монотерапия или на избраните два медикамента и, ако се наложи, се достига до тройна комбинация в необходимите дози.

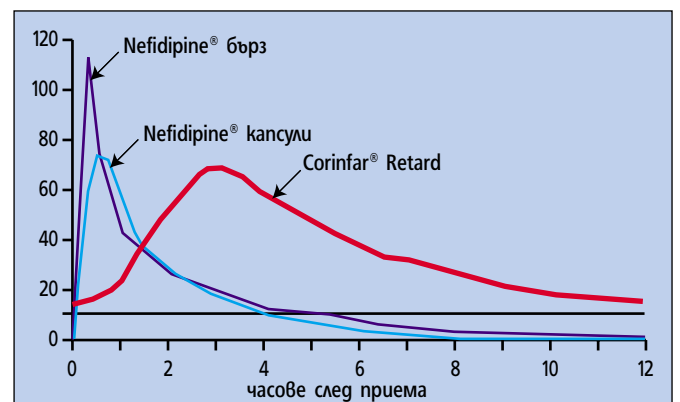
Тъй като при монотерапия рядко се постига желаният контрол на артериално налягане, твърде често се започва с комбинация от два медикамента. Този факт е в основата на предлаганите от фармацевтичните фирми готови лекарствени форми, съдържащи два медикамента, единият от които обичайно е тиазиден диуретик. Има вече сериозен доказателствен материал за предимствата на тези готови форми – синергичен и адитивен ефект на съставните медикаменти, по-малко странични ефекти поради взаимното им атенюване, по-добър комплайънс и др.

Като се имат предвид основните предимства на ретардните дихидропиридинови – подобрен комплайънс поради еднократен или двукратен прием на медикамента, премахване в колебанията на плазмената концентрация, отпадане на обичайните странични явления за тази група (зачервяване, тахикардия, хипотония, оток на крайниците) и подобро качество на живот, още в VI доклад на JNC, 1997 г., за лечение на АХ се препоръчват само ретардните ДХП (фиг. 13).

Те са подходящи за млади пациенти с метаболитни нарушения и при възрастни със съпътстващи заболявания или изолирана систолна хипертония.

В заключение трябва да се приеме, че:

1. Съществуват достатъчно убедителни данни в ползата на лечението на АХ с КА.
2. КА се препоръчват от VII- JNC Report и ESH/ESC.
3. Дихидропиридиновите КА от второ и трето поколение имат заслужено място в лечението на АХ.
4. Corinfar Retard заема заслужено място сред ретардните ДХП:
  - добър контрол на АХ
  - метаболитно неактивен
  - добър профил на страничните явления.



Фиг. 14. Плазмени нива на Nifedipine