

ДИХИДРОПИРИДИНОВИ КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ

Калциевите антагонисти имат най-дългата и противоречива история във фамилията на антихипертензивните медикаменти. Терминът „калциев антагонисти“ е въведен от Fleckenstein през 1967 година, но напоследък по-често се използва терминът “блокери на калциевите канали”.

Основният механизъм на действие на този клас медикаменти е блокиране на бавните калциеве канали на клетъчната мембрана*. В същото време обаче е известно, че движението на калциевия поток от екстра- към интрацелуларното пространство, както и свързването с втреклетъчните структури, зависи от редица променливи фактори, включително от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС).

Има доказателства за правопрпорционална зависимост между съдържанието на втреклетъчния калций и средното артериално налягане, което мотивира и прилагането на антихипертензивни медикаменти, повлияващи този основен патогенетичен механизъм на артериалната хипертония (АХ).

Дългодействащите калциеве антагонисти (КА) бяха проучени в редица големи проспективни рандомизирани плацебо-контролирани проучвания и се утвърдиха като основна група антихипертензивни медикаменти, показани за лечение на широк кръг пациенти с АХ.

Европейските методични указания от 2003 година посочват следните “Compelling indications” за приложение на дихидропиридинови КА: възрастни хора, пациенти с изолирана систолна хипертония, с периферни съдови заболявания, атеросклероза на каротидните артерии, по време на бременност⁽¹⁾. Към тях Американските указания добавят висок коронарен риск и захарен диабет⁽²⁾.

Според публикуваната през юни 2006 година частична актуализация на Британските клинични методични указания**, при пациенти с АХ на възраст ≥ 55 години (или от негроидната раса на всички възрасти) първи избор за начална терапия трябва да бъде калциев антагонист или тиазиден диуретик^(3,4).

Тази актуализация е базирана на мета-анализи на данните от 20 големи, проспективни рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания от типа “head to head comparison”, които показват безспорна полза от антихипертензивното лечение с КА:

- понижаване на релативния риск за смъртност с 6% спрямо лечението с бета-блокери и с 3% спрямо това с тиазидни диуретици
- редукция на релативния риск за миокарден инфаркт със 7% спрямо бета-блокери и със 17% спрямо ангиотензин-рецепторни блокери

Понижаването на релативния риск за мозъчен инсулт е:

- калциеве антагонисти спрямо бета-блокери с 23%
- КА спрямо тиазидни диуретици със 7%
- КА спрямо АСЕ инхибитори с 15%
- КА спрямо ангиотензин-рецепторни блокери с 14%

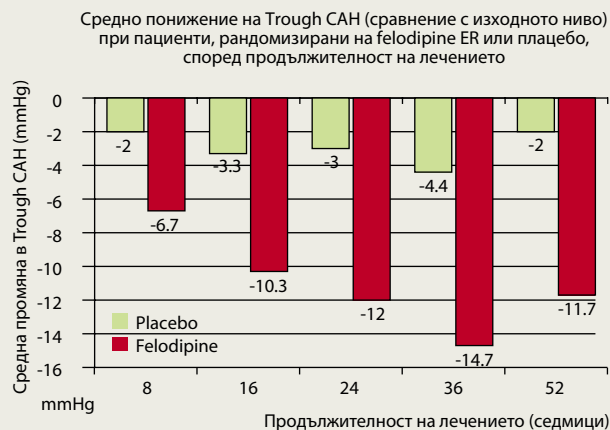
При лекуваните с КА е установена намалена честота на новопоявил се захарен диабет с 29% спрямо бета-блокери и с 18% спрямо тиазидни диуретици.

Felodipine – дихидропиридинов КА втора генерация, е с доказани в клинични проучвания качества, които отговарят на високите изисквания за успешен съвременен антихипертензивен медикамент. Прилаган в доза 5-10 mg еднократно дневно, той осигурява 24-часов хомогенен, мек контрол на артериалното налягане с висок Smoothness Index (SI)^{***}. Повишаването на дозата на медикамента от 5 на 10 mg дневно постига не само по-изразено понижаване на систолното налягане, но и по-добър контрол върху колебанията на налягането в денонощието – по висок SI.

Felodipine е с много добър ефект при изолирана систолна хипертония при възрастни хора, като за него има и най-много проучвания при тази популация хипертоници^(5,6). Въз основа на това, в методичните указания дихидропиридиновите КА (дългодействащи) се препоръчват като медикаменти на избор при изолирана систолна хипертония.

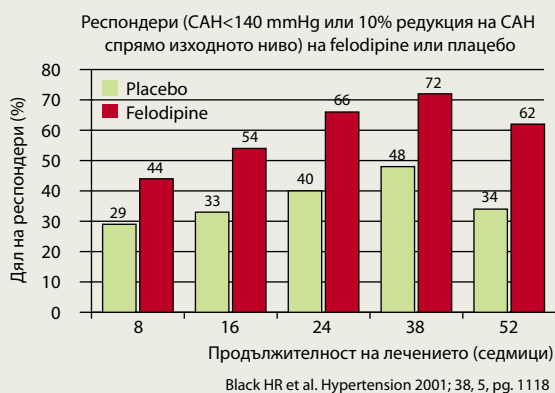
Лечението с felodipine при изолирана систолна хипертония е с нарастващ ефект както по отношение на милиметрите живак, така и по отношение на отговорилите на лечението.

Ефикасен при изолирана систолна хипертония



Black HR et al. Hypertension 2001; 38, 5, pg. 1118

Ефикасен при изолирана систолна хипертония



Продължителното лечение с този КА води до благоприятни структурни промени - след двегодишна терапия се понижават значимо дебелината на задната стена на лявата камера и на септума, както и диастолният размер на лявата камера.

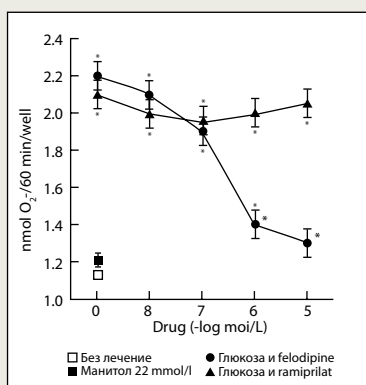
Felodipine е метаболитно неутрален – продължителното му прилагане не води до промяна в атерогенните серумни липиди, в серумните електролити, в остатъчноазотните тела и в кръвната глюкоза.

Felodipine осигурява съдовопротективен ефект чрез супресия на генерирането на свободни радикали в гладкомускулните клетки при различни стимули, включително повишена серумна глюкоза.

Допълнителни ползи от приложението на felodipine за лечение на АХ

Доказателства от клиничните проучвания с felodipine

Ефект на felodipine и ramiprilat продукцията на супероксид, индуцирана от високи дози глюкоза



Hishikawa, K. et al., Hypertension, 1998; 32:1011-1015

Felodipine осигурява съдовопротективен ефект чрез супресия на генерирането на свободни радикали в ГМК при различни стимули, вкл. захарен диабет!

Felodipine има благоприятен ефект като допълнение към стандартната терапия на пациенти със сърдечна недостатъчност и е показан при такива случаи за понижаване на артериалното налягане (Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure 2005).

През 2005 година бяха публикувани резултатите от голямо мултицентрово, проспективно, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване FEVER – The Felodipine Event Reduction Study⁽⁷⁾. Главната му цел бе да се сравни честотата на мозъчните инсулти и на други сърдечносъдови събития при пациенти с артериална хипертония, рандомизирани на лечение с тиазиден диуретик и КА или само на тиазиден диуретик.

Задача на проучването е да оцени ползата от постигането на пониски нива на артериалното налягане в сравнение с предишни плацебо-контролирани проучвания или в общата практика и то с използване на генерични медикаменти, които са на достъпна цена.

10 426 души с артериална хипертония на възраст между 50 и 79 години, от двата пола, са скринирани в 109 медицински центъра в Китай. Лечението на пациентите, които са били на медикаментозно лечение, е спряно и е започната терапия с тиазиден диуретик (12.5 mg hydrochlorothiazide - HCTZ).

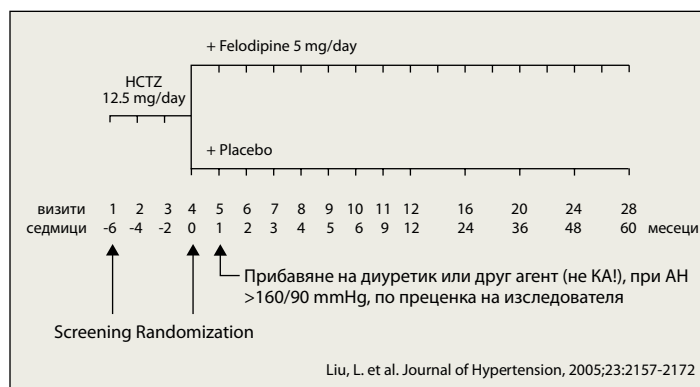
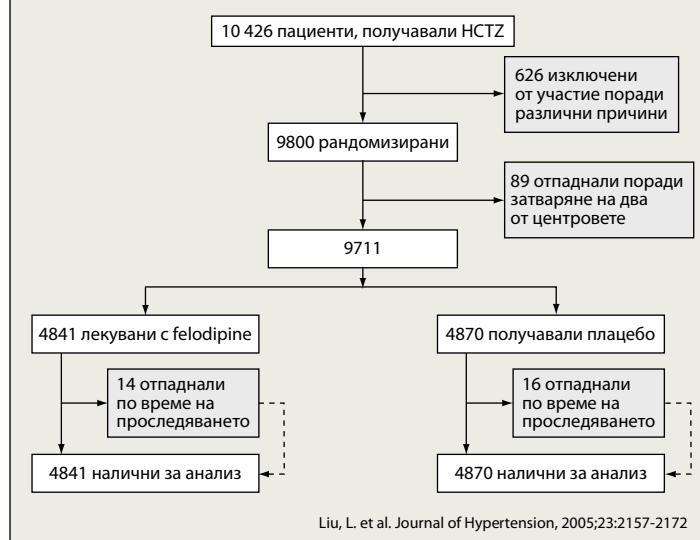
Групата е проследявана през две седмици в продължение на общо шест седмици, като в края на шестата седмица в рандомизацията са включени 9800 пациенти (626 са отпаднали поради неприемливо високи стойности на артериалното налягане или други причини).

Участниците са разпределени в две групи – в едната към тиазидния диуретик е прибавен 5 mg felodipine (генеричен медикамент), а във втората група – към тиазидния диуретик (12.5 mg HCTZ) и прибавена таблетка placebo.

Лечението е проведено в продължение на средно 40 месеца (37-52). Допълнителни медикаменти са добавени и в двете групи при необходимост за постигане на контрол на артериалното налягане, но при лекуваните с HCTZ+плацебо значимо по-често в сравнение с получавалите felodipine+HCTZ (55.4% спрямо съответно 43.8%).

FEVER - The Felodipine Event Reduction trial

Дизайн на проучването



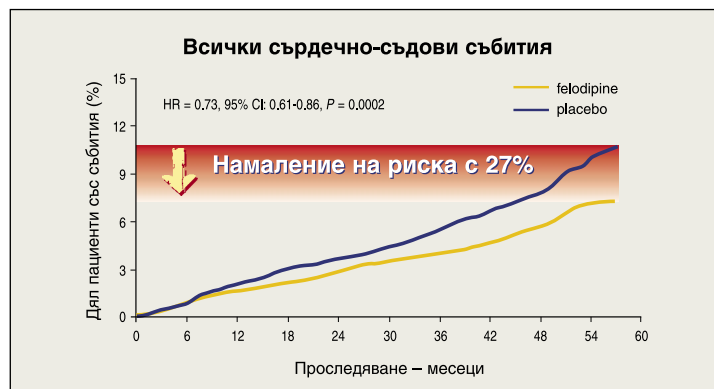
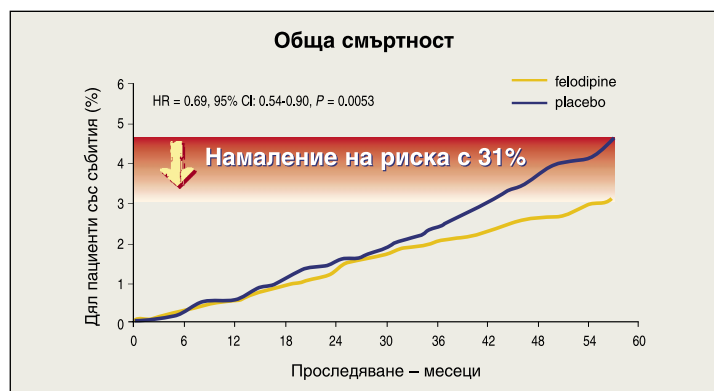
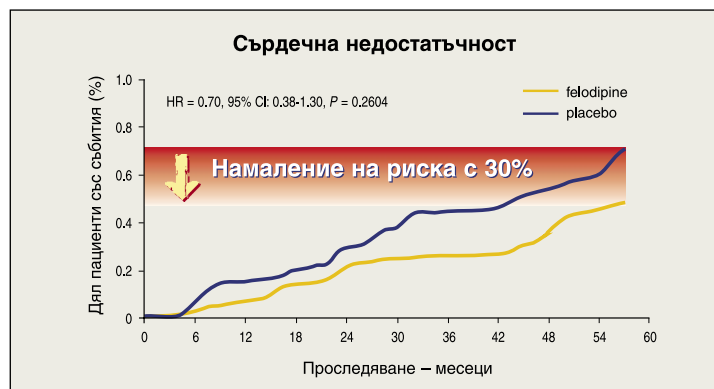
В края на периода на наблюдението е отчетена минимална разлика в стойностите на систолното и диастолното налягане между

двете групи - съответно 4.2 mmHg и 2.1 mmHg по-ниска средна стойност в групата на felodipine спрямо групата на плацебо. Нежеланите лекарствени реакции и за двете групи е под 1%.

При постигнати минимално по-ниски стойности на систолното, диастолното и пулсовото налягане в групата на комбинирана терапия felodipine+ниска доза тиазиден диуретик спрямо групата на монотерапия с ниска доза тиазиден диуретик, резултатите от ползата на felodipine са впечатляващи.

Приложението на felodipine, в сравнение с плацебо, е било свързано с редукция на риска за:

- всички сърдечносъдови събития с 27%
- всички сърдечни събития с 35%
- всички инсулти (фатални и нефатални) с 27%
- всички коронарни събития с 32%
- сърдечна недостатъчност с 30%
- сърдечносъдова смърт с 33%
- обща смърт с 31%
- злокачествени новообразувания с 40%



Проучването FEVER даде значими и приложими в клиничната практика изводи.

То подчерта ползата от дори минимално понижаване на

систолното и диастолното артериално налягане. Значителната разлика в крайните сърдечносъдови събития в полза на лекуваните с felodipine би могла обаче да се дължи на допълнителните съдови и протективни ефекти на този медикамент.

Следващите изводи са в подкрепа на стратегията за лечение с ниски дози комбинация спрямо монотерапия. Стратегията за широко приложение на комбинирано лечение е застъпена и в Националния консенсус на кардиолозите в България за моно- и комбинирана терапия на артериалната хипертония от 2005 година.

От значение е и фактът, че лечението е проведено с генеричен felodipine на достъпна цена за Китай, където се наблюдават 1 500 000 инсулта годишно.

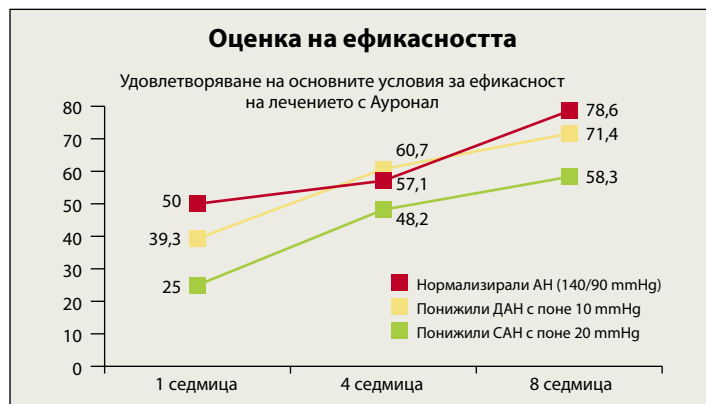
Направените изводи от проучената китайска популация могат да бъдат пренесени за нашата популация, специално по отношение на коронарните и сърдечни събития, а от там и за сърдечносъдовата смъртност. Основание за това дава международното проучване INTERHEART (публикувано през 2005 година), според което рисковите фактори за сърдечен инфаркт са девет и то независимо от континент, географска ширина, етнос и раса в целия свят.

В такъв аспект е важен и собственият опит с налични и на достъпна цена медикаменти. За целта, от колектива на Клиниката по кардиоревматология на Националната многопрофилна транспортна болница в София бе проведено клинично наблюдение за оценка на ефективността и поносимостта на лечението с felodipine (Auroнал) при лица с лека и умерена степен артериална хипертония лекувани в амбулаторни условия⁽⁸⁾. Участвали са 28 пациенти от двата пола с изходно артериално налягане за систолното ≥ 140 и < 180 mmHg и за диастолното ≥ 90 и < 110 mmHg.

Приложено е лечение с таблетка Auroнал 5 mg с удължено действие, приет еднократно дневно - самостоятелно или добавен към друг медикамент при непостигнат контрол на артериалното налягане в продължение на осем седмици. Проследени са артериалното налягане и сърдечната честота – изходно, на първата, четвъртата и осмата седмици, на 24 час след последния прием на медикамента.

При 20 от участниците е проведено 24-часово мониториране на артериалното налягане (АМАН) изходно и на осмата седмица. Резултатите от проучването показват много добра ефикасност и поносимост на Auroнал:

- нормализиране на систолното и диастолното налягане още в края на първата седмица
- нормализиране на артериалното налягане ($< 140/90$ mmHg) в края на първата седмица при 50% и при 78.6% в края на наблюдението на осмата седмица
- систолното артериално налягане е понижено с поне 20 mmHg при 25% в края на първата седмица и при 58% в края на осмата седмица



Резултатите от 24-часовото мониториране на артериалното налягане след лечение с Aigonal показват ефикасен и мек, хомогенен контрол на налягането за 24 часа при еднократен прием:

- статистически значимо понижаване както на систолното, така и на диастолното налягане за всички периоди на денонощието – в сутрешните часове (от 06 до 08 ч.), в дневните часове (от 08 до 22 ч.) и в нощните часове (от 22 до 06 ч.)
- статистически значимо понижаване на наднормените стойности както за систолното налягане (от 44% на 25%), така и на диастолното налягане (от 39.8% на 25.05%)
- без значима промяна в сърдечната честота
- нежелани лекарствени реакции (леки, неналожими спирание на лечението) са наблюдавани при 10% в края на първата седмица и при 3% в края на периода на наблюдението – осмата седмица

Резултатите от проведеното клинично наблюдение дават основание да се препоръча Aigonal за лечение на артериална хипертония в амбулаторни условия самостоятел-

но (монотерапия) или в комбинация с други медикаменти за широк кръг пациенти.

Проф. д-р Светла ТОРБОВА

- * Калциевите антагонисти (КА) са хетерогенна група лекарства, която се разделя на две главни категории, в зависимост от техните физиологични ефекти:
1. дихидропиридинови производни, които се свързват предпочитано с L-тип калциевите канали в съдовите гладкомускулни клетки, което води до вазодилатация и понижаване на артериалното налягане (съдовоселективни)
 2. недихидропиридинови производни, които имат равностойни ефекти върху L-тип калциевите канали на миокарда и васкулатурата и предпочитано се свързват с калциевите канали на синоатриалния и атриовентрикуларния възел
- Представителите на класа се различават и по продължителността на действието си - в зависимост от това могат да бъдат категоризирани като:
1. бързодействащи средства с незабавно освобождаване
 2. дългодействащи средства поради модифицирано освобождаване
 3. дългодействащи средства
- ** Указания на NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence www.nice.org.uk). Предимната версия на документа бе публикувана през 2004 година, като актуализацията засяга само раздела с препоръки за фармакологични интервенции при АХ: www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/9242f5e6-3d98-4829-9380-140b45271d8b.pdf
- *** SI е математически показател за хомогенността на постиганото от антихипертензивната терапия понижаване на артериалното налягане за 24-часов период

Използвани източници:

1. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension J Hypertens 2003;21:1011-1053
2. The Seventh Report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (The JNC7 Report) JAMA 2003;289:2560-2572
3. Management of hypertension in adults in primary care: partial update. June 28 2006. British Hypertension Society. Royal College of Physicians www.nice.org.uk/CG034
4. Янкова Д. Бета блокерите губят позиция като начална терапия на неусложнена хипертония. Кардиол 2006, бр.2 (6): 10-12 <http://mbd.protos.bg>
5. McClennen W. and Wilson T. Felodipine extended release versus conventional diuretic therapy for the treatment of systolic hypertension in elderly patients. Clinical and Investigative Medicine; Jun 1998; 21, 3
6. Black H., Elliott W., Weber M. et al: One year study of felodipine or placebo for stage 1 isolated systolic hypertension. Hypertension 2001;38:1118-1123
7. Liu L., Zang Y., Liu G. et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study. A randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients J Hypertens 2005;23:2157-2172