

Класификация на калциевите антагонисти

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

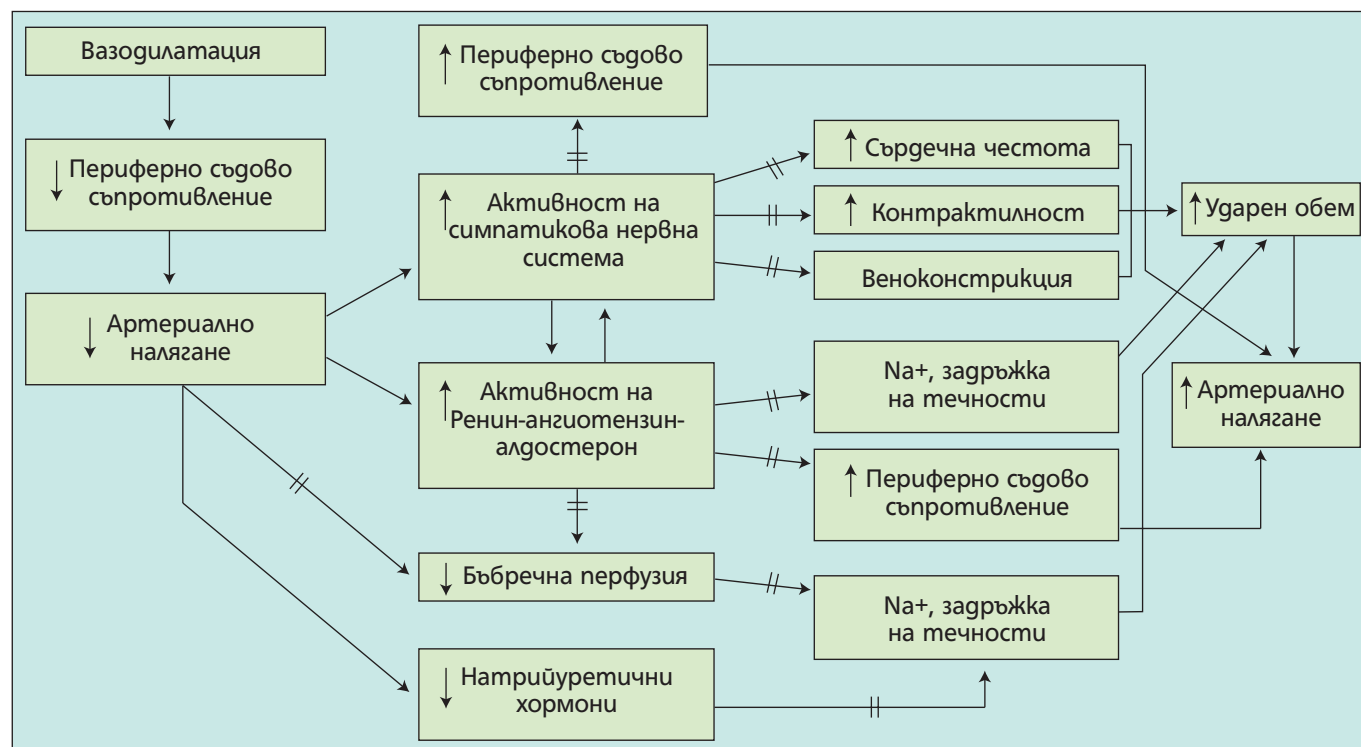
След тяхното въвеждане в клиничната практика, през последните 25 години калциевите антагонисти (КА) се наложиха като едни от най-забележителните и масово използвани медикаменти в лечението не само на артериалната хипертония. Повече от 1/4 от болните с артериална хипертония по света приемат КА. Тяхното масово приложение се дължи на доказаната им ефикасност, метаболитна неутралност, относително малко странични ефекти. В допълнение, добре са проучени и техните ефекти върху прицелните органи на артериалната хипертония като сърце, бъбреци (фиг.1).

КА са обект на много противоречиви становища. Първият метаанализ на дихидропиридините, включващ 21 клинични проучвания, показва тенденция към увеличаване на броя на болните с остър миокарден инфаркт. Furberg и Psaty обявиха, че болни, лекувани с тези медикаменти, са със зна-

чителен по-висок риск от възникване на миокарден инфаркт в сравнение с получаващите бета-блокери. На базата на тези наблюдения авторите дори предложиха КА да не се прилагат като медикамент на първи избор за лечение на артериалната хипертония.

Общоприетата класификация на КА е създадена от Toyo-Oka и Nayler и е усъвършенствана от Mancina, van Zweiten и Zanchetti. КА са класифицирани според химическата си структура и афинитета си към артериалните съдове или сърцето (дихидропиридини, бензотиазепини и др.). Всеки клас е разделен на първо, второ и трето поколение КА според фармакокинетични и фармакодинамични особености. Фармакотерапевтичните характеристики на КА, които имат отношение към тяхната класификация, включват:

- химическа структура и тъканна селективност;



Фиг. 1. Ефект на КА, водещ до понижаване на АН. // - КА подтискат звената от патогенезата на АХ.

- честота на приложение/ продължителност на действие;
- скорост на настъпване на хипотензивен ефект;
- вероятен отговор;
- тежест/честота на странични изяви.

Най-често прилаганата класификация на КА се основава на структурни молекулни разлики с три прототипни медикамента – Нифедипин, Дилтиазем и Верапамил. Нифедипин е прототипът на най-голямата група – дихидропиридините, Верапамил е фенилалкиламин, а Дилтиазем е бензотиазепин. Мибефрадил, който бе синтезиран и изучен през последното десетилетие, се класифицира като бензимидазол-заместен дериват. Включените в тази класификация КА са с различни фармакологични характеристики, но тя е широко приета в практиката (табл.1).

Световната здравна организация предлага класификация на КА според тяхната селективност. "Селективни" са медикаментите, които действат върху бавни калциеви канали тип L, а "неселективни" са тези, действащи върху калциеви канали тип L, T, N и P.

Singh предлага класификация на КА според тяхната активност по отношение на кръвоносните

съдове и структурите на сърцето (табл.2).

Поради големия брой препарати от групата на КА, появили се на пазара през последното десетилетие, вниманието бе насочено към изграждане на нова класификация на КА. Тоуо-ока и Naylor предлагат класификация, в която КА се делят на поколения. Тя се основава на различията на медикаментите по химическа структура, тъканна селективност, честота на прием и продължителност на ефекта.

Въвеждането на тази класификация подпомогна преоценката на приложението на КА. Не е чудно, че в Препоръките за лечение на артериалната хипертония на Световната здравна организация и на Световната асоциация по хипертония, както и в препоръките на болшинството страни, включително и България, **КА все още са медикаменти на първи избор при лечение на артериалната хипертония. В тези препоръки, обаче, при избор на терапия се предпочитат лекарствените форми с удължено действие и бавно начало на ефекта, докато бързите форми не се препоръчват за монотерапия.**

На табл. 3 е представена класификацията на КА, включваща най-често прилаганите по света препарати.

Класификация на КА според тяхната структура

Фенилалкиламини	Дихидропиридини	Бензотиазепини	Бензимидазол-заместени	Други
Verapamil Gallopamil Tiaramil* Anipamil*	Nifedipine Nitrendipine Nisoldipine Nimodipine Felodipine Nocardipine Amlodipine Isradipine Nivaldipine* Niludipine* Ryosidine* Lacidipine	Diltiazem	Mibefradil	Flunarizine Cinnarizine Lidoflazine Prehexiline* Bepidil*

Таблица 1. * - медикаментите не са регистрирани за употреба в България

Класификация на КА според периферно-съдовите и миокардните им ефекти

Тип 1	КА от верапамил или дилтиаземов тип, удължаващи AV-нодалната проводимост и рефрактерност, с минимален ефект върху рефрактерните периоди на предсърдията и камерите.
Тип 2	Нифедипин и други дихидропиридини, без изразен електрофизиологичен ефект върху сърцето in vivo, но с мощен периферен вазодилатативен ефект. Изразеният им хемодинамичен ефект се състои в периферна вазодилатация и рефлексна активация.
Тип 3	Пиперазинови деривати (Флунаризин, Цинаризин и др.), мощни периферни вазодилататори без ефект върху сърцето.
Тип 4	КА с широк фармакологичен профил, изразяващ се в блокиране на калциевия внос в сърцето и/или периферните съдове.

Таблица 2.

Класификация на КА, използвани за лечение на артериалната хипертония

Клас (тъканна селективност)	Първо поколение	Второ поколение		Трето поколение
		Нови форми (IIa)	Нови химически структури (IIb)	
Дихидропиридинови (артерии > сърце)	Nifedipine Nicardipine	Nifedipine SR/GITS Felodipine ER ^a Nicardipine SR	Isradipine Nimodipine Nisoldipine Nitrendipine	Amlodipine Lacidipine
Бензотиазепини (артерии = сърце)	Diltiazem	Diltiazem SR		
Фенилалкамини (артерии < сърце)	Verapamil	Verapamil SR	Gallopamil	
Фенилалкамини/ бензимидазолни (артерии > сърце)	Mibefradil ^b			

Таблица 3. ^a - Felodipine може да бъде класифициран както в подклас IIa, така и в подклас IIb.

^b - Тъй като Mibefradil е първият медикамент от този клас, той се класифицира в първо поколение, но според фармакодинамичните и фармакокинетичните си качества се класифицира в трето поколение.

КА от първо поколение

КА от първо поколение – Верапамил, Дилтиазем, Нифедипин и Никардипин, се характеризират с бързо начало на действие, предизвикващо неврорхормонално активиране, което е особено изразено при дихидропиридините. Те са с кратка продължителност на действие, което налага некократен дневен прием, и изразен негативен гломotropен и хронотропен ефект, особено изразени при Верапамил и Дилтиазем, но наблюдавани и при Нифедипин, независимо от рефлекторната симпатикова активация в резултат на периферната вазодилатация. Тези ефекти могат да доведат до намаляване на употребата на КА от първо поколение, особено при болни с левокамерна дисфункция или при болни, преживели миокарден инфаркт (краткодействащи нифедипини).

Мибефрадил е нов КА, който не е дихидропиридин, а съдържа части от фенилалкамините и бензимидазолилова част. Той блокира едновременно калциеви канали типове N и T, като е високо селективен за T-каналите. Фармакокинетичните му качества го правят еднократно дневно приложим.

КА от второ поколение

КА от второ поколение се разпределят в два подкласа. Първият подклас (IIa) съдържа КА като Нифедипин (с бавно освобождаване/ гастроинтестинална терапевтична система), Никардипин с бавно освобождаване, Верапамил с бавно освобождаване и Дилтиазем с бавно освобождаване. Разликата между препаратите от първо и второ поколение се състои в новата терапев-

тична формула при препаратите от второ поколение – бавно освобождаване (SR) или удължено освобождаване (ER). Вторият подклас (IIb) включва дихидропиридинови като Низолдипин, Нитрендипин и др., които са с по-добри фармакокинетични и фармакодинамични качества от тези на препаратите от първо поколение. Фелодипин, който е дихидропиридин с висока съдова селективност, се прилага в практиката в ER-формула. По този начин може да бъде класифициран и в двата подкласа. Основното внимание е насочено към дихидропиридиновите КА. Галопамил не е задълбочено проучван и постепенно излиза от широката си употреба.

КА от второ поколение (IIa и IIb подкласове) са с предимства пред КА от първо поколение. Те са с подобрени фармакокинетични характеристики и/или подобрена съдова селективност. Тези медикаменти са с удължена продължителност на действие и по-малко медиранни от вазодилатацията странични ефекти. КА от подклас IIb са с по-слабо влияние върху AV-проводимостта и притежават по-слаб негативен инотропен и хронотропен ефект.

Въпреки подобрените си фармакокинетични и фармакодинамични качества, КА от второ поколение са далеч от идеалния медикамент. При тях се наблюдават:

- флукутации на антихипертензивния ефект за 24-часов период;
- рязко намаляване на активността в резултат на бърза загуба на ефикасност;
- възможност за интермитентно активиране на симпатиковата нервна система;

- проблеми с бионаличността за ER-формите. Фелодипин ER е с ясен пик и вариране в плазмените концентрации при еднократно дневно приложение.

КА от трето поколение

Синтезирането на нови молекули КА, наречени трето поколение КА, реши голяма част от недостатъците на препаратите от първо и второ поколение. До днес са известни само представители на дихидропиридините, които могат да се класифицират в трето поколение.

Амлодипин и Лацидипин най-добре представят групата на КА от трето поколение. Те се различават от другите КА по уникалния начин на взаимодействие с високо специфични залавни места в калциевия канал и в резултат на това – продължително действие.

Амлодипин притежава полуживот между 40 и 50 часа. Амлодипин, поради високата си липофилност, прониква дълбоко в клетъчната мембрана на гладкомускулните клетки на съдовата стена, дифундира между двата липидни слоя, където са разположени калциевите канали. Тези особености на Амлодипин причиняват бавно начало на действие и продължителен ефект, което се приема

за оптимално в лечението на артериалната хипертония.

Предполага се, че най-голямото преимущество на това поколение КА е липсата на изразено повишаване на миокардната и периферната симпатикосова активност, предизвикани от рязкото понижаване на артериалното налягане. Медикаментозно-индуцираната симпатикосова активация е от значение при КА от първо поколение и вероятно при препаратите от второ поколение, но при болни с левокамерна дисфункция. Някои проучвания като PRAISE (Prospective Randomised Amlodipine Survival Evaluation study) доказват специфичното място, което заемат медикаментите от това поколение при лечението на болни с артериална хипертония и сърдечна недостатъчност.

Класификациите на КА имат различна практическа стойност. Анализите на КА според поколенията, които представляват, е от голямо значение за клиничната практика, тъй като това може да бъде база за правилен избор на медикамент при лечението на артериалната хипертония според съвременните концепции за избор на ефикасен медикамент с минимални странични ефекти и оптимален контрол на артериалното налягане за цялото денонощие.

Започва абонаментната кампания за списание "Наука кардиология" за 2002 г.

НАУКА
Кардиология

ОЧАКВАЙТЕ ПУБЛИКАЦИИТЕ:

НЕИНВАЗИВНА ДИАГНОСТИКА:

- Ехокардиография
- ЕКГ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

НОВОСТИ В ЛЕКАРСТВЕНАТА ТЕРАПИЯ

ГОЛЕМИ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ
БЪЛГАРСКИ ОПИТ В ТЕРАПИЯТА
ДЕТСКА КАРДИОЛОГИЯ
КЛИНИЧНИ НАСОКИ
В ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО

За подробна информация: e-mail: cardioacademy@abv.bg, телефон: 02/963 07 51