Ионы кальция играют важную роль в регуляции жизнедеятельности организма. Проникая в клетки, они активируют внутриклеточные биоэнергетические процессы - превращение АТФ в цАМФ, фосфорилирования белков и др.; обеспечивающие реализацию физиологических функций этих клеток.

Трансмембранный транспорт ионов кальция происходит через специальные каналы, представляющие собой макромолекулярные белки, рассекающие пептидные биослои клеточной мембраны и содержащие специфические рецепторы, распознающие ионы кальция. Называют их кальциевыми или "медленными" каналами в отличие от "быстрых" каналов, через которые транспортируются другие ионы.

В конце 60-ых годов текущего столетия была обнаружена способность некоторых экзогенных фармакологических веществ тормозить прохождение кальция через медленные каналы. Первыми такими веществами были производные фенилалкиламина - дифрил и верапамил.

Верапамил был первым из синтезированных блокаторов "медленных" кальциевых каналов, нашедших клиническое применение. Механизм действия верапамила был изучен А. Флескенштейном. В настоящее время в клинике используются более 10 блокаторов кальциевых каналов. Большинство из них являются производными дигидропиридинов.

В последний годы препараты данной группы нашли широкое применение в различных областях медицины. Широкий спектр их действия объясняется многообразием регулируемых ионами кальция физиологических процессов. Ионы кальция способствуют усилению сократимости миокарда, влияют на активность синусного узла и атриовентрикулярную проводимость, вызывают сужение сосудов и повышение сосудистого сопротивления, способствуют повышению тонуса бронхов и органов желудочно-кишечного тракта, мочеточников и мочевыводящих путей; стимулируют секрецию гормонов гипофиза и высвобождение надпочечниками катехоламинов, а также агрегацию тромбоцитов и др. Ионы кальция участвуют в процессе выделения нейромедиаторов пресинаптическими нервными окончаниями. При патологических состояниях /ишемия, гипоксия и др./ ионы кальция, особенно при повышенной их концентрации, могут чрезмерно усиливать процессы клеточного метаболизма, повышать потребность тканей в кислороде и вызывать различные деструктивные процессы. В этих условиях блокаторы кальциевых каналов могут оказывать патогенетический фармакотерапевтический эффект.

Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, селективные бета-адреноблокаторы, калий сберегающие диуретики являются основными группами препаратов с сердечнососудистыми заболеваниями.

В наиболее общем виде различия в действии основных антагонистов кальция на сердечнососудистую систему выражаются в более сильном влиянии верапамила на атриовентрикулярную проводимость и в меньшей - на гладкие мышцы сосудов; нифедипин же больше воздействует на мышцы сосудов и меньше на проводящую систему сердца; дилтиазем примерно в равной степени влияет на мышцы сосудов и проводящую систему; нитрендипин почти избирательно влияет на периферические сосуды и не влияет на возбудимость и проводящую систему сердца.

Блокаторы кальциевых каналов представляют собой разные химические соединения. По химической структуре разделяют 4 подгруппы:

1. производные папаверина:

фенилалкил-амина

верапамил

галлопамил

тиапамил

2. производные дигидропиридина:

нифедипин

никардипин

нитрендипин

нимодипин

фелодипин и др.

3. производные бензотиазепина:

дилтиазем и др.

4. группа пиперазина:

лидофлазин

циннаризин

флунаризин

Четвертая подгруппа в связи с не избирательностью действия не относится к "типичным" препаратом этой группы. Эти препараты блокируют вход кальция в клетку лишь на 60-70%. Они используются преимущественно в неврологической клинике, у больных с цереброваскулярной недостаточностью.

Различают блокаторы кальциевых каналов первого и второго поколения. К первому поколению относят верапамил, нифедипин, дилтиазем. Особенностями препаратов первого поколения являются; относительно короткая продолжительность действия; присущее им и обычно нежелательное отрицательное инотропное действие; в некоторых случаях значительное угнетение атриовентрикулярного проведения, что при определенных условиях исключает их применение. Кроме того, препараты этой группы не обладают тканевой селективной специфичностью. Например, нифедипин является мощным, но общим артериальным вазодилататором и, следовательно, не может быть применен для воздействия на определенное сосудистое ложе, такое как коронарная или церебральная циркуляция. Верапамил воздействует в одинаковой мере на миокард, сосуды и атриовентрикулярную проводящую систему, а дилтиазем обладает свойствами расширять артериолы, но также действует на миокард и проводящую ткань.

По селективности блокаторы кальциевых каналов делят на три типа:

А. Селективные блокаторы I типа

- верапамил

- нифедипин

Б. Селективные блокаторы II типа

амлодипин

искодипин

никардипин

нисолдипин

нитрендипин

В. Селективные блокаторы III типа

- дилтиазем

Важными свойствами блокаторов кальциевых каналов являются их антиагрегационное действие, способность уменьшать агрегацию тромбоцитов, способствовать их дезагрегации; они повышают эластичность эритроцитов, уменьшают вязкость крови. Имеются данные о гиполипидемическом и антисклеротическом действии этих препаратов.

На протяжении последних 10 лет терапевтический подход к лечению сердечнососудистых заболеваний претерпели значительные изменения, Современное лечение направлено не просто на устранение, но и предотвращение возникновения и прогрессирования заболеваний сердца.

В ближайшие годы в России ожидается резкий подъем заболеваемости и смертности от сердечнососудистых заболеваний, в том числе от гипертонической болезни. Медикаментозная терапия считается приоритетным звеном в лечении артериальной гипертензии. Уходят в прошлое препараты клонидина, комбинированные средства - адельфан, адельфан-эзидрекс, трирезид.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, селективные бета-адреноблокаторы, калийсберегающие диуретики являются основными труппами препаратов, рекомендуемых в настоящее время для лечения пациентов с гипертонии.

Блокаторы кальциевых Каналов широко применяются в течении последних 30 лет в лечении ишемической болезни сердца. Их непосредственное антиишемическое действие определяется изменениями гемодинамики, тонуса коронарных артерий или метаболизма миокарда.

Первым из синтезированных кальциевых блокаторов, нашедших клиническое применение был верапамил.

верапамил

Синонимы: изоптин, феноптин.

Фармакокинетика: хорошо всасывается в пищеварительном аппарате. Подвергается биотрансформации в печени, превращаясь в менее активные метаболиты. Биоусвояемость 10-22% принятой дозы. Около 90% препарата находится я связанном с белком состоянии. После внутривенного введения в крови обнаруживается менее 5%, действие наступает через 2-5 мин., заканчивается через 10-20 мин. После приема внутрь действие наступает через 0,5-2 часа и продолжается 6 ч.

Начальная быстрая фаза распределения продолжается 18-35 мин. Приблизительно 70% принятой внутрь или введенной внутривенно дозы выводится почками, 16% - пищеварительной системой. Медленная фаза элиминации имеет период полувыведения около 3-7 часов.

Фармакодинамика: механизм антиаритмического действия верапамила связан с селективным блокированием кальциевых каналов и торможением трансмембранного тока ионов кальция внутрь сердечной клетки, накоплением ионов калия. Одновременно понижается распад ЛТФ и потребление миокардом кислорода.

Схема: происходит блокада кальциевых каналов - снижается поступление кальция к миокарду - снижается систолический выброс - уменьшается работа сердца - замедляется ритм - происходит гипотензивное и антиаритмическое действие.

Препарат обладает некоторым бета-адреноблокирующим действием. При расширении коронарных сосудов улучшается доставка кислорода к сердцу. Замедляет спонтанную диастолическую деполяризацию клеток, но не уменьшает максимальной скорости деполяризации. Угнетает возбудимость, замедляет предсердно-желудочковую проводимость, незначительно подавляет сократительную способность миокарда, что связано с воздействием на контрактильные белки. Расширяет венечные артерии и повышает коронарный кровоток. Расслабляет гладкие мышцы сосудов и вызывает периферическую вазодилатацию. Уменьшает трансмембранную проводимость, кальция и таким образом опосредовано подавляет сократительную деятельность матки. Устраняет влияние бета-адреномиметиков на сердечнососудистую систему.

Применение: при наджелудочковых аритмиях, стенокардии. Часто дает выраженный антиангинальный эффект. Верапамил в отличие от бета-блокаторов можно назначать больным стенокардией с сопутствующими обструктивными заболеваниями бронхов. При прекращении лечения верапамилом не развивается синдром отмены. Верапамил не оказывает гипотензивного действия у лиц с нормальным артериальным - давлением, однако быстрое внутривенное введение 0,005 г препарата при гипертоническом кризе приводит через несколько минут к снижению артериального давление. У больных с "легкой" и умеренной гипертензией ЛД снижается после приема внутрь верапамила в 80% случаев в основном за счет уменьшения общего периферического сопротивления, благодаря чему, вследствие уменьшения нагрузки на сердце, повышаются сердечных выброс, ударный индекс и ударный объем сердца, а давление в легочной артерии снижается.

Побочное действие: чувство нехватки воздуха, одышка, асмоидное дыхание, тошнота, головокружение, рвота, аллергическая реакция. При отравлении верепамилом (до 6 г. в сутки) - глубокая потеря сознания, синусовая брадикардия, переходящая в предсердно-желудочковую блокаду, иногда в асистолию. В таких случаях назначают инфузию катехоламинов, кальцин гдюконата, атропина сульфата, при необходимости - кардиостимуляцию.

Противопоказания к назначению: предсердно-желудочковые блокады II и III степени, синдром слабости синусного узла, гипотензия, недостаточность кровообращения II-III степени.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Верапамил показано назначать в сочетании с сердечными гликозидами в связи со снижением токсичности последних и для предупреждения гликозидного спазма сосудов, т.e. торможение стимулируемого сердечными гликозидами трансмембрапного перекоса ионок кальция в клетках миокарда и сосудов. С осторожностью назначают с бета-адреноноблокатопами в связи с возможной суммацией на проводимость и сократимость сердца.

Другие блока торы кальциевых каналов ослабляют действие верапамила. Циметидин увеличивает биодоступность верепамила. Хинидин усугубляет отрицательное инотропное действие и замедляет проведение. Рифамиицин уменьшает биодоступность верапамила. При приеме препарата повышается: уровень дигоксина, теофиллина, теофедрина.

НИФЕДИПИН

Синонимы: коринфар, фенигидин, адалат и др.

Фармакокинетика: при приеме внутрь легко всасывается в пищеварительном аппарате и почти полностью адсорбируется. 90% связывается с белками плазмы, биодоступность - 65%. Максимальная концентрация в крови возникает через 45-60 мин, а при сублингвальном приеме - через 2-3 мин. После Приема внутрь действие проявляется через 30 мин. - 1 ч. и продолжается 4-6 ч, иногда до суток. В организме метаболизируется почти полностью. Экскретируется в основном почками.

Фармакодинамика: известно, что сокращение скелетных мышц обусловлено токами ионов натрия по так называемым натриевым каналам, возбуждение синусового, предсердно-желудочкового узла и сокращение клеток гладких мышц сосудов - в основном токами кальция через медленные кальциевые каналы,а возбуждение и сокращение сердечной мышцы - функционированием как натриевых, так и кальциевых каналов. Нифедипин, относящийся к группе блокаторов гальпиевых каналов, уменьшает ток экстрацеллюлярного кальция через клеточные мембраны внутрь кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток стенок артерий как венечных, так и периферических; в более высоких дозах ингибирует высвобождение кальция из внутриклеточных депо. Нифедипин уменьшает количество функционирующих каналов, не оказывая воздействия на время их активации, инактивации и восстановления.

В результате применения нифедипина уменьшается сила сокращений миокарда, снижается утилизация макроэргитических фосфатов и потребление кислорода. Одновременно, в связи со снижением тонуса гладких мышц венечных артерий, оживляется венечный кровоток, улучшается кровоснабжение ишемизированных зон миокарда без развития феномена "обкрадывания", активизируется Функционирования коллатералий. Наконец, вызывая артериальную системную вазодилатацию, нифедипин значительно снижает посленагрузку на сердце, успешно концентрируя в этом отношений с традиционными периферическими вазодилататорами. В результате уменьшения метаболических потребностей миокарда, улучшения его кровоснабжения и периферической вазодилатации насосная функция сердца в целом увеличивается.

Применение: при различных формах стенокардии. Больным стабильной стенокардией напряжения назначают по 0,03-0,06 г/сут., главным образом при наличии противопоказаний к использованию бета-адреноблокаторов, например при бронхиальной астме и обструктивных заболеваниях легких, выраженной брадикардии, нарушениях предсердно-желудочковой проводимости. Почти не уступая последним по антиангинальному эффекту, значительно повышает порог возникновения стенокардического приступа при физической нагрузке, увеличивает объем выполняемой работы на 50-60%. Обычно нифедипин, как и бета-блокакаторы, комбинируют с нитратами. Целесообразно назначать препарат на 4-6 мес., причем эффект нифедипина в течении всего курса лечения остается стабильным. Еще более целесообразно использовать нифедипин при ангиоспастических формах стенокардии, при остром инфаркте миокарда для ограничения зоны ишемии и повреждения у больных с повышенным артериальным давлением.

Нифедипин оказывает положительное влияние на функцию почек. Так, при коронарографии с использованием трийодированных рентгеноконтрастных средств повышает уровень креатинина в крови; во избежании этого перед исследованием больным назначают нифедипин.

Применение нифедипина при гипертонической болезни обусловлено тем, что повышенная чувствительность сосудов к эндогенным вазоконстрикторами связана с избыточной концентрацией внутриклеточного кальция. Гипотензивный эффект препарата проявляется только при исходно повышенном давлении. Несмотря на снижение артериального давления, под влиянием нифедипина увеличивается диурез и мочевая экскреция натрия; этим нифедипин отличается от типичных вазодилататоров, для которых характерна задержка натрия.

Побочное действие: головокружение, головная боль, сердцебиение, покраснения кожи. При длительном приеме препарата у некоторых больных появляются отеки голеней, не связанные с сердечной недостаточностью. Хотя обычно прием нифедипина сопровождается уменьшением электрической нестабильности сердца, особенно если последняя вызвана ишемией миокарда, описано появление экстрасистолии при его приеме, а примерно у 10% больных - учащение приступов стенокардии.

Эти явления могут быть обусловлены нарушением равновесия между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением, возникающим в результате рефлекторного усиления сократимости миокарда и увеличения частоты сердечных сокращений.

Противопоказания к назначению: выраженная сосудистая гипотензия, острый инфаркт миокарда, протекающий с коллапсом, шоком.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: при стенокардии нифедипин обычно назначают в сочетании о нитратами, при гипертонической болезни и симптоматических гипертензиях, гипертрофической кардиомиопатии - о бета-адреноблокаторами. Для уменьшения дозы бета-блокаторов и нифедипина и устранения побочных явлений их назначают вместе. Бета-адреноблокаторы устраняют иногда вызываемую нифедипином тахикардию. При гипертонической болезни целесообразно сочетать нифедипин с диуретиками. Наконец, если применение верапамила совместно с дигоксином часто сопровождается повышением уровня последнего в плазме крови, то нифедипин можно а полезно комбинировать с сердечными гликозидами при недостаточности кровообращения, так как концентрация гликозидов при этом не нарастает.

Дилтиазем

Синонимы: диакордин, дилзем, кардил.

Фармакокинетика: при приеме внутрь хорошо всасывается в пищеварительном аппарате. Из-за особенностей метаболизма его биодоступность равна приблизительно 45%. Около 80% дилтиазема находиться в плазме в связанном виде, но только 40% связано с альбумином. Время полувыведения состовляет около 3 ч. Дилтиазем почти полностью метаболизируется, и только 0,1-4% его выделяется в неизменном виде. Гемодинамический эффект хорошо коррелирует с концентрапией дилтиазема в плазме. Максимальная концентрация в крови возникает через 45-60 мин. После приема внутрь действие препарата продолжается 6-7 часов. В организме метаболизируется почти полностью.

Экскротируется в основном почками.

Фармакодинамика: может замедлять атриовентрикулярную проводимость и понижать возбудимость атриовентрикулярного узла. Оказывает отрицательное хронотропное действие и уменьшает частоту сердечных сокращений. Снижает тонус сосудов и общее периферическое сопротивление при гипертонической болезни. Антиангиналъное действие связано с уменьшением преднагрузки на миокард; дилатацией коронарных сосудов и улучшением снабжения сердца кислородом. По действию дилтиазем близок к верапамилу, но несколько сильнее действует на гладкие мышцы сосудов и проводящую систему сердца. Сравнительно с нифедипином менее выражены периферическое и вазодилататорное действие и рефлекторная тахикардия.

Препарат ингибирует поступление кальция в клетки гладкой мускулатуры, блокируя медленные кальциевые каналы. Это вызывает дилатацию артериол, в особенности коллатеральных коронарных сосудов, благодаря чему увеличивается коронарное кровообращение. Отмечается также некоторое возрастание почечного кровотока. Дилтиазем уменьшает агрегацию тромбоцитов, что следует учитывать при его применении. По данным клинических тестов, дилтиазем уменьшает потребность сердечной мышцы и отодвигает начало ишемических болей.

Применение: при стенокардии, гипертензии, различных формах ИБС проводят длительную внутривенную инфузию для уменьшения частоты сердечных сокращений. При мерцательной аритмии предсердий, вазостатической стенокардии и стенокардии напряжения. При нарушении функции печени и почек дозу увеличивают с особой осторожностью. Соблюдают осторожность при сердечной недостаточности.

Противопоказания: нельзя применять при кардиогенном шоке, сердечной недостаточности, синдроме слабости синусового узла, нарушении атриовентрикулярного узла и его проводимости, брадикардии. Не рекомендуется принимать дилтиазем во время беременности и кормлении.

Побочное действие: головокружение, головная боль, астения. Может вызывать тошноту, запоры, отеки. При длительном приеме препарата происходит А.В. блокада, брадикардия, изменение ЭКГ. Также может быть сыпь, дерматит, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: при применении с бета-адреноблокаторами усугубляется отрицательное инотропное действие и замедление АВ - проведения. Циметидин и ранитидин увеличивают биодоступность дилтиазема. Повышает уровень дигоксина, карбамазепина. Пропронол увеличивает биодоступность дилтиазема при приеме внутрь. О фентамилом происходит резкое снижение АД и гипотония. Препарат повышает уровень циклоспорина.

Антиангинальная активность блокаторов кальциевых каналов

Антиангинальные средства - это группа препаратов различного механизма действия. К ним относятся нитросодержащие препараты, блокаторы бета-адренергических рецепторов, блокаторы "медленных" кальциевых каналов, производные пурина, изохинолина, хромена и др.

Однако в настоящее время только три группы препаратов завоевали признание специалистов: нитросодержащие препараты, блокаторы бета-адренорецепторов и блокаторы кальциевых каналов.

Антиангинальный эффект антагонистов кальция связан как с их прямым действием на миокард и коронарные сосуды, так и с влиянием на периферическую гемодинамику. Катион кальция играет главную роль в электромеханическом сопряжении мышечных клеток. Кроме норадреналина, мезатона, адреналина, активацию свободных кальциевых каналов вызывают также другие факторы: электрическая стимуляция, сердечные гликозиды, серотонин, ангиотензин. Клетки гладкой мускулатуры кровеносных сосудов отличаются высокой зависимостью силы сокращения от смещения иона кальция из внеклеточного пространства во внутриклеточное. Скелетная мускулатура не проявляет такой зависимости. Сокращение, как реакция на такие импульсы, носит тонический характер. Кальциевые каналы характеризует высокая чувствительность на воздействие различных веществ, тормозящих прохождение кальция сквозь клеточную мембрану в цитоплазму. Эти свойства группы блокаторов кальциевых каналов били с успехом использованы в лечении артериальной гипертонии, коронарной недостаточности и многих-других процессов, в которых существенную роль играет повышение напряжения мышц или сокращение сосудов.

Антагонисты кальция блокируют поступление ионов кальция в клетку, снижают превращение связанной с фосфатами энергии в механическую работу, уменьшая таким образом способность миокарда развивать механическое напряжение, а следовательно, и снижая его сократимость. Действие этих средств на стенку коронарных сосудов ведет к их расширению (антиспастический эффект) и увеличению коронарного кровотока, а влияние на периферические артерии - к системной артериальной дилатации, снижению периферического сопротивления и систолического артериального давления. Благодаря этому увеличивается снабжение миокарда кислородом при снижении потребности в нем.

Применение бета-адреноблокаторов и нифедипина позволяет значительно повысить толерантность больных к физической нагрузке благодаря взаимному потенцированию антиангинального эффекта. Если при назначении одного нифедипина частота сердечных сокращений может несколько повыситься, то при указанном сочетании тахикардия не наступает или отмечается даже урежение частоты сердечных сокращений. Артериальное давление при этом изменяется незначительно.

Сочетание бета-адреноблокаторов и верапамила особенно при внутривенном введении, считается противопоказанным из-за однонаправленного действия как на проводящую систему сердца, тек и на сократимость миокарда. Известны случаи тяжелой артериальной гипотонии, брадикардии и даже асистолии желудочков. Однако в последнее время появляются отдельные сообщения о хороших результатах такой комбинации при пероралъном приеме обоих препаратов без развития сердечной недостаточности или других осложнений. Тем не менее, прежде чем рекомендовать это сочетание для практического использования, необходимы серьезные контролируемые исследования.

Пролонгированные формы блокаторов кальциевых каналов

В наши дни в Европе пролонгированные формы нифедипина - таблетки замедленного высвобождения - вытесняют стандартные капсулы, так как имеют отсроченное начало действия ,и число их побочных эффектов, связанных с острой вазодилатацией, значительно меньше.

Стандартная доза при артериальной гипертонии составляет 20-40 мг. 1-2 раза в сутки. Этот препарат не имеет истинного длительного периода полуэлиминации. Время абсорбции превышает время элиминации. Время фактического полувыведения зависит от скорости всасывания. Доза в одной таблетке замедленного высвобождения эквивалентна двум дозам в капсулах.

Нифедипин непрерывного высвобождения - специально разработанная терапевтическая система, обеспечивающая медленную регулируемую скорость высвобождений препарата с поддержанием уровня в плазме крови в течение 6-30 ч. после приема. Суточная доза нифедипина непрерывного высвобождения соответствует суточной дозе препарата в капсуле (60 или 90 мг.) и принимается однократно в сутки при артериальной гипертонии и стенокардии напряжения и покоя.

По сравнению с быстрорастворимыми капсулами нифедипин непрерывного высвобождения обеспечивает почти постоянную концентрацию в плазме крови в течении суток. Побочные эффекты от нифедипина непрерывного высвобождения возникают вдвое реже (6% больных), чем при назначении других лекарственных форм (12%).

Имеются несколько препаратов верапамила с замедленным освобождением. Фармакокинетика этих препаратов имеет некоторое преимущество по сравнению о обычными таблетками. Так, из таблетки изоптин-ретард верапамил высвобождается на 100% за 7 ч., а из капсулы ретард мобилизуется 80% препарата за 12 ч. Этим достигаются увеличение продолжительности эффекта и сохранение постоянной терапевтической концентрации в крови. Однако неясен вопрос, имеют ли эти препараты преимущества, перед обычными таблетками верапамила, если учесть, что при длительном лечении, особенно у пожилых, возможен переход на двукратной их прием в сутки.

Показано, что препарат верапамила с замедленным высвобождением при однократном приеме в дозе 360 мг у больных стенокардией напряжения оказывает положительный эффект, но гемодинамические реакции уменьшаются через 4 нед. применения. Другой препарат в дозе 240 мг., принятой однократно, оказывал антиишемическое действие через 3-8 часов после приема, в то время как продолжительность нагрузочной пробы не увеличилась. У больных артериальной гипертонией препараты верапамила с замедленным высвобождением оказывают гипотензивный эффект в дозе 120 мг. 2 раза или 240 мг. 3 раза в сутки или в дозе 240-480 мг. однократно.

Литература

Б.X. Швед, Б.М. Мальчевская "Действие препарата кордафена у пациентов с коронарной болезнью безартериальной гипертонией". Журнал: "Новости фармации и медицины". №6 1994.

Ю.Б. Белоусов. В.С. Моисеев, В.К. Лепахин "Клиническая фармакология для врачей". Москва, "Универсул", 1993.

Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Под ред. проф. Чекмана, Киев, "Здоровье", 1986.

М.Д. Машковский "Лекарственные средства" часть I. Москва, "Медицина", 1993.