

ОБЗОРЫ

© Романов Б.К., 2004

УДК 615.224

**КАРДИОТРОПНЫЕ АНТИИШЕМИЧЕСКИЕ (АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ)
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА КЛАССА БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ
КАНАЛОВ (АНТАГОНИСТЫ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ)**

Б.К. Романов

Кафедра фармакологии фармацевтического факультета ММА
имени И.М. Сеченова (г. Москва)

В статье проведен анализ современных представлений о механизмах действия кардиотропных лекарственных средств класса блокаторов кальциевых каналов.

Антиангинальные средства - это лекарственные средства, применяемые для профилактики и/или купирования приступов стенокардии («ангинозных» приступов, от лат. *angina pectoris* – грудная жаба) при ишемической болезни сердца. Термин «ишемия» в переводе с греческого означает: *ischo* - задерживать, останавливать; *haema* - кровь.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - по определению группы Комитета экспертов ВОЗ, представляет собой «острую или хроническую дисфункцию, возникающую вследствие относительного или абсолютного уменьшения снабжения миокарда артериальной кровью». Ишемическая болезнь сердца является ведущей причиной смерти в Российской Федерации.

Среди причин, вызывающих ИБС, в первую очередь следует отметить: атероматозное сужение коронарных сосудов, спазм сосудов сердца (вследствие активации симпатoadреналовой системы), тромбоз коронарных сосудов (нарушение динамического равновесия

«простациклин-тромбоксан», разрыв атеросклеротической бляшки, пристеночный тромб).

ИБС проявляется следующими клиническими формами:

1 - *Стенокардия* (грудная жаба) - этот термин впервые ввел W. Heberden (1772 г.) для определения синдрома, при котором отмечалось «ощущение сдавления и беспокойства» в грудной клетке при выполнении физической нагрузки. Различают следующие виды стенокардии: *впервые возникшая стенокардия*; *стенокардия напряжения* (наиболее частая форма), которая по степени тяжести (определяемой при физической нагрузке электрокардиографически или рентгеноангиографически - по степени сужения сосудов) делится на 4 функциональных класса - от I класса (самого легкого) до IV - (наиболее тяжелого); *прогрессирующая стенокардия* (нестабильная стенокардия, прединфарктное состояние); *атипичная стенокардия* (вариантная, типа Принцметала), проявляющаяся приступами в состоянии покоя (ночью), обусловленная по-

вышением тонуса блуждающих нервов и спазмом коронарных артерий.

2 - *Инфаркт миокарда* - это некроз (омертвление) участка стенки миокарда, развивающийся в результате абсолютной или относительной недостаточности коронарного кровотока продолжительностью более чем 30-40 минут. Причиной инфаркта может быть тромбоз, эмболия, длительный спазм атеросклеротических коронарных сосудов и др. Лечение должно быть направлено на восстановление кровотока в первые часы развития инфаркта (хирургически или тромболитически). Состоявшийся инфаркт миокарда лечится консервативно, с использованием анальгезирующих средств (наркотических анальгетиков, средств для наркоза, нейролептиков для нейролептаналгезии); средств профилактики опасных для жизни аритмий (лидокаин); и средств, улучшающих реологические (антикоагулянты, антиагреганты, фибринолитические средства) и трофические (кислородотерапия) свойства крови.

3 - *Постинфарктный кардиосклероз*.

4 - *Сердечная недостаточность*.

5 - *Нарушения ритма сердца*.

6 - *Внезапная коронарная смерть* (остановка сердца у пациентов без признаков атеросклероза и тромбоза коронарных сосудов).

Стратегия лечения ишемической болезни сердца в настоящее время может быть представлена следующим образом:

1. Назначение антиангинальных препаратов.
2. Борьба с факторами риска (ацетилсалициловая кислота, гиполипидемические средства, коррекция АД ингибиторами АПФ).
3. Реваскуляризация миокарда

(АКШ - артерио-коронарное шунтирование, коронарная ангиопластика).

Прием антиангинальных средств приводит к повышению кровоснабжения сердца за счет сосудорасширяющего эффекта или к понижению потребности миокарда в кислороде (уменьшению работы сердца).

Эффект антиангинальных средств может достигаться 3 способами:

1. Понижение потребности миокарда в кислороде (уменьшение работы сердца).
2. Повышение доставки крови к миокарду.
3. Смешанный тип действия.

Основными, наиболее эффективными группами антиангинальных средств, которые снижают потребность миокарда в кислороде и улучшают кровоснабжение сердца являются: органические нитраты, блокаторы кальциевых каналов и β -адреноблокаторы.

Особое место среди антиангинальных средств, ввиду широкого спектра фармакологических эффектов, занимают антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов). Антагонисты кальция, наряду с выраженными антиангинальными (антиишемическими) свойствами могут оказывать дополнительное антиатерогенное действие (стабилизация плазматической мембраны, препятствующая проникновению свободного холестерина в стенку сосуда), что позволяет назначать их чаще больным стабильной стенокардией напряжения с поражением артерий различной локализации. В настоящее время антагонисты кальция считаются препаратами второго ряда у больных стенокардией напряжения вслед за β -адреноблокаторами. В качестве монотерапии они позволяют добиться столь

же выраженного эффекта, как и β -адреноблокаторы. Исследования применения антагонистов кальция после инфаркта миокарда показали, что наибольший эффект достигается у лиц без выраженной дисфункции левого желудочка, страдающих артериальной гипертонией, перенесших инфаркт миокарда без зубца Q.

К блокаторам кальциевых каналов относятся средства, которые блокируют

потенциалзависимые медленные кальциевые каналы цитоплазматической мембраны и саркоплазматического ретикулума, препятствуя вхождению кальция в цитоплазму клетки. Для сердечно-сосудистой системы функциональное значение имеют кальциевые каналы, в первую очередь, L-типа, поэтому блокаторы этого типа каналов используются в кардиологии.

Современная классификация блокаторов кальциевых каналов

1-е поколение	2-е и 3-е поколение (ретардные и пролонгированные формы)
<u>Дифенилалкиламины - кардиотропные:</u>	
Верапамил (изоптин)	Веропамил SR, Галлопамил, Фалипамил
<u>Бензотиазепины - действуют и на миокард, и на сосуды:</u>	
Дилтиазем (дилзем), Диуманкал (анакардин)	Алтиазем PP
<u>1,4-дигидропиридины - вазотропные:</u>	
Нифедипин (адалат, кордафен, коринфар, фенигидин), Нимодипин (бреинал), Фелодипин (плендил), Риодипин, Исрадипин, Никардипин (карден)	Нифедипин GITS, Нитрендипин, Амлодипин (акридипин, веро-амлодипин, амловас, кардилопин, норваск, нормодипин), Фелодипин SR, Лацидипин (лаципил)
<u>Препараты различных групп</u>	
Циннаризин, Флунаризин, Фенитоин, Пропранолол, Индометацин, Морфина гидрохлорид	Мибефрадил (позикор)

При блокаде потенциалзависимых кальциевых каналов киназа легких цепей миозина (ЛЦМ) в клетке ингибирует киназу ЛЦМ- PO_4 , в результате чего миозин не взаимодействует с актином и наступает расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки (рис. 1).

Антиангинальный эффект антагонистов кальция обусловлен улучшением

перфузии миокарда при ишемии вследствие купирования и предупреждения спазма коронарных сосудов и снижения их сопротивления; уменьшением постнагрузки сердца за счет расширения периферических артерий и артериол, снижения общего периферического сопротивления сосудов и прямого отрицательного инотропного действия, и огра-

нижения повреждающего действия лизосомальных кислых гидролаз, активируемых при гипоксии и ишемии.

Кальциевые каналы цитоплазматической мембраны - «мишени» для антагонистов кальция, неоднородны и представляют собой рецепторозависимые и потенциалозависимые кальциевые каналы. Рецепторозависимые каналы связаны со специфическими рецепторами и открываются при их возбуждении. Потенциалозависимые кальциевые каналы открываются при деполяризации мембраны; имеют белковую структуру и состоят из α_1 -, α_2 -, β - и γ -субъединицы.

α_1 -субъединица является потенциалчувствительным сенсором, и может блокироваться лекарственными средствами. Различают 5 типов потенциалозависимых кальциевых каналов: каналы L-типа (long action) открываются на относительно длительное время; каналы T-типа (transient) открываются на короткое время; каналы N-типа находятся в нейронах центральной и периферической нервной системы; каналы P-типа обнаружены в клетках Пуркинью мозжечка; каналы R-типа - в эндотелии сосудов.

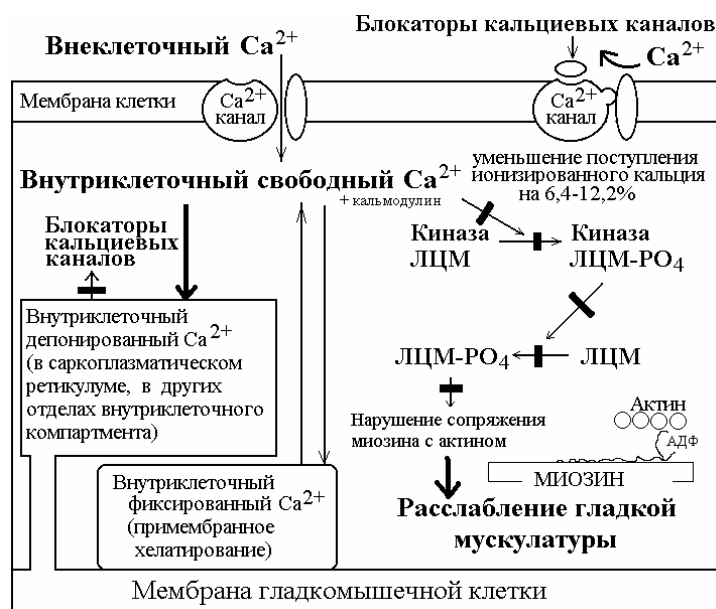


Рис. 1. Механизм действия блокаторов кальциевых каналов.

Основными представителями блокаторов кальциевых каналов являются 3 препарата - верапамил (производное фенилалкиламина), нифедипин (производное 1,4-дигидропиридина), и дил-

тиазем (производное бензотиазепина), которые различаются не только по химической структуре, но и по местам связывания на каналах, и по тканевой и сосудистой специфичности (рис. 2).

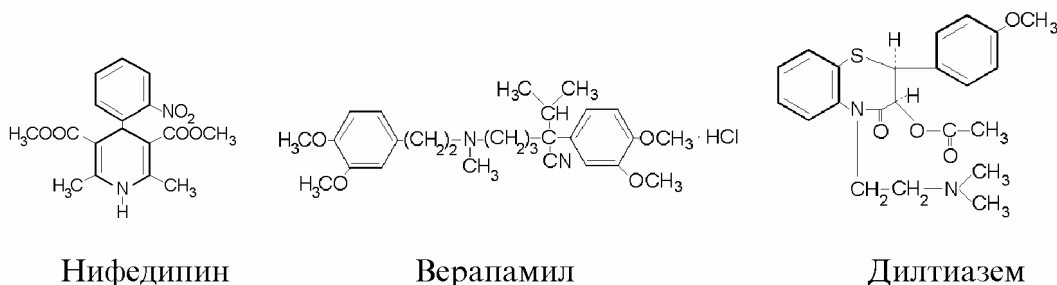


Рис. 2. Химическое строение основных представителей блокаторов кальциевых каналов.

Эти лекарственные средства отличаются друг от друга по тканевой специфичности следующим образом: на гладкие мышцы сосудов преимущественно действует нифедипин, верапамил преимущественно влияет на проводящую систему сердца. Дилтиазем занимает промежуточное положение, он влияет и на сосуды и на сердце.

Антиангинальный эффект нифедипина обусловлен его выраженным коронарорасширяющим действием за счет угнетения входящего тока кальция в медленных кальциевых каналах клеточных мембран клеток гладкой мускулатуры сосудов, что приводит к уменьшению внутриклеточной концентрации кальция, снижению тонуса сосудов и последующей дилатации коронарных сосудов и улучшению кровоснабжения миокарда. Препарат расширяет периферические артерии и артериолы, приводит к уменьшению постнагрузки, снижению сердечного выброса и уменьшению потребности миокарда в кислороде. Понижение артериального давления может вызывать рефлекторную тахикардию. Антиангинальный эффект препарата при приеме внутрь начинается через 15-20 минут и сохраняется в течение 6-8 часов. Нифедипин быстро всасывается из ЖКТ в кровь, но биодос-

тупность составляет примерно 69-75% за счет метаболизма при «первом прохождении» через печень. Биодоступность повышается у больных с поврежденной функцией печени. Связь с белками плазмы очень высокая - 92-98%. Пик плазменной концентрации при приеме таблеток нифедипина на 30% ниже (более 1 часа), чем пик концентрации такой же дозы, но принятой в капсулах (30-60 минут), хотя антиангинальный эффект от этих лекарственных форм одинаковый. Пик плазменной концентрации нифедипина из медленно высвобождающих таблеток «адалат» достигается через 4 часа. $T_{1/2}$ нифедипина составляет около 2 часов. Нифедипин выводится в виде метаболитов: 80% почками и 20% через ЖКТ. К наиболее существенным осложнениям применения короткодействующих форм нифедипина (в дозе более 40 мг в сутки) относятся внезапные нарушения ритма сердца и сократительной активности миокарда, снижение артериального давления вплоть до коллапса. Длительный прием нифедипина (более 2-3 мес.) сопровождается развитием толерантности.

К более современным препаратам 2 поколения производных 1,4-дигидропиридина относятся амлодипин и фелодипин. Антиангинальный эффект у препа-

ратов 2-го поколения более продолжительный, чем у нифедипина, что позволяет их назначать 1 раз в сутки. При приеме амлодипина внутрь действие наступает через 1-2 часа, поэтому замедленное развитие эффекта и его пролонгированный характер практически не дают рефлекторного влияния на сердечно-сосудистую систему.

Примером 3 поколения производных 1,4-дигидропиридина является лацидипин (лаципил), который обладает высокой вазоселективностью, не подавляет инотропной функции сердца и обладает антиоксидантными свойствами. Лацидипин увеличивает эндотелий-зависимую вазодилатацию, что свидетельствует о его мощной антиоксидантной активности. Назначается препарат 1 раз в сутки в небольших дозах (2-6 мг) и оказывает выраженный антиангинальный эффект. Отмечена хорошая переносимость препарата и незначительные преходящие побочные эффекты.

Верапамил, блокируя «медленные» кальцевые каналы сердца, значительно угнетает синоатриальный и атриовентрикулярный узлы, оказывает отрицательное инотропное действие и урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС), что приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде. Препарат также оказывает сосудорасширяющее действие, приводящее к снижению постнагрузки и уменьшению потребности миокарда в кислороде. Увеличивает коллатеральный кровоток в зоне ишемизированных участков. Верапамил ограничивает чрезмерную активацию лизосомального аппарата кардиомиоцитов при ишемии и гипоксии и тем самым повышает вероятность выживания ткани миокарда.

Действие верапамила после приема таблеток внутрь начинается через 1 час,

достигает максимума к 2 часам и продолжается 8-10 часов. Продолжительность действия медленно высвобождающих капсул и таблеток верапамила - 24 часа. Более чем 90% принятой дозы верапамила всасывается из ЖКТ в кровь, но биодоступность составляет всего 20-35% за счет «первого прохождения» через печень. Биодоступность верапамила, принятого внутрь, может увеличиваться при длительном применении в увеличенных дозах. Связь с белками плазмы высокая - около 90%. Метаболизируясь в печени, верапамил образует несколько метаболитов, из которых основным является норверапамил, обладающий 20% сосудорасширяющей активностью по сравнению с верапамилом. $T_{1/2}$ при приеме однократной дозы препарата внутрь составляет 2,8-7,4 часа, при повторных дозах - 4,5-12 часов, при в/в введении $T_{1/2}$ двухфазный: начальная фаза - около 4 минут, заключительная - 2-5 часов. Почками в течение 5 дней выводится 70% препарата в виде метаболитов и 3-4% в неизмененном виде; 9-16% препарата выводится через ЖКТ.

К препаратам 2-го поколения фенилалкиламиновых производных относятся: галлопамил и фалипамил. По фармакологическим свойствам галлопамил близок к верапамилу, но превосходит его по активности в 3-8 раз, обладает пролонгированным действием и лучшей переносимостью.

Дилтиазем расширяет коронарные и периферические сосуды, понижает АД, уменьшает венозный возврат к сердцу (уменьшает преднагрузку), снижает потребности миокарда в кислороде. Ингибируя входящий ток ионов Ca^{2+} в сердечной мышце, удлиняет эффективный рефрактерный период, замедляет проведение импульсов по проводя-

щей системе сердца (в атриовентрикулярном узле), оказывает незначительный отрицательный инотропный эффект и обычно мало изменяет сердечный выброс. Дилтиазем хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, но биодоступность его составляет около 40%, т.к. препарат подвергается «пресистемному метаболизму». Биодоступность увеличивается при длительном использовании препарата и увеличении дозы. Связь с белками плазмы высокая - 70-80%. Препарат активно метаболизируется в печени с образованием основного метаболита - дезацетил-дилтиазема, который накапливается в организме и обладает половинной вазодилатирующей активностью по сравнению с самим препаратом. $T_{1/2}$ при приеме таблеток двухфазный - начальная фаза - 20-30 минут, заключительная - в среднем 3,5 часа. $T_{1/2}$ медленно-высвобождающих капсул - от 5-7 часов. Пик плазменной концентрации при приеме таблеток достигается в течение 2-3 часов, а медленно-высвобождающих капсул - 6-11 часов. Выводится препарат через ЖКТ и почками (2-4% в неизмененном виде).

Из побочных эффектов, общих для всех блокаторов кальциевых каналов, следует отметить активацию симпатичес-

адреналовой системы (особенно выражена у дигидропиридинов короткого действия), что может проявиться нарушениями сердечного ритма - тахикардия (у нифедипина), брадикардия (верапамил, дилтиазем); и другие осложнения - снижение сократимости миокарда, гипотония, головокружение, отеки на лодыжках и голенях, гиперчувствительность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макарова В.Г. Влияние кальцийрегулирующих лекарственных средств на активность лизосомальных ферментов миокарда / В.Г. Макарова, Б.К. Романов // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. - 2002. - №3-4. - С. 12-19.
2. Макарова В.Г. Изменения электролитного состава крови у больных ишемической болезнью сердца / В.Г. Макарова, Р.А. Лиферов. - Рязань: РязГМУ, 2000. - 85 с.
3. Романов Б.К. Лекарственная регуляция лизосомальной активности ишемизированного миокарда / Б.К. Романов // Рос. мед. журн. - 2002. - №6. - С.36-39.
4. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск V. - М.: ЭХО, 2004. - 944 с.

CARDIOTROPIC ANTIISCHEMIC ANTIANGINAL DRUGS, CLASS OF CALCIUM-CHANNEL BLOCKERS (ANTAGONISTS OF CALCIUM IONS)

B.K. Romanov

The article is devoted to the survey of molecular mechanisms of action of modern medicaments, class of calcium antagonists, used for prophylaxis and treatment of stenocardia attack. There are presented clinical classification of nosologic forms of ischemic disease of heart and modern classification of calcium-channel blockers. Pharmacodynamics of calcium antagonists as well as mechanism of their antianginal effect is examined. Main points are shown for realization of action of cardiotropic drugs in conditions of acute or chronic oxygen deficiency. Literary data are added by the data of own researches, showing the quantity changes of ionized calcium in sarcoplasm of cardiac hystiocytes.