

# Verapamil (Isoptin® SR) – в центъра на стратегията за лечение и профилактика на високо-рисковите пациенти с артериална хипертония и исхемична болест на сърцето

Д-р Боян Марков  
УБ „Света Анна“, София

*Isoptin® SR е медикамент с доказана ефективност при пациенти с артериална хипертония и исхемична болест на сърцето. Isoptin® SR е първият калциев антагонист, за който бе демонстрирано в двойно-слепо проучване, че понижава значимо смъртността и честотата на реинфарктите след остър миокарден инфаркт без сърдечна недостатъчност. Резултатите от INVEST доказваха, че терапията, базирана на Isoptin® SR, е нова алтернатива в лечението на пациентите с хипертония и ИБС за понижаване на общата смъртност, нефаталните миокардни инфаркти и нефаталните мозъчни инсулти. Сред пациентите на терапия с Isoptin® SR рискът от новопоявил се диабет тип 2 е значимо понижен.*

Verapamil (Isoptin®) е първият калциев антагонист, въведен в употреба и намиращ приложение в лечението на редица сърдечно-съдови заболявания. Днес, десетилетия по-късно, Isoptin® е доказан и широко използван медикамент за лечение на артериална хипертония и исхемичната болест на сърцето. Въвеждането на ретардната форма на медикамента - Isoptin® SR, както и създаването на фиксираната лекарствена комбинация с АСЕ-инхибитора trandolapril (Gopten) под формата на комбинирания медикамент TARKA (Trandolapril/Verapamil) осигурява ефективен контрол на артериалното налягане и придружаващите сърдечно-съдови рискови фактори. Едновременно с това, еднократният дневен прием на Isoptin®SR означава спазване на терапевтичния режим и високо качество на живот за пациентите.

Като клас антихипертензивни медикаменти, калциевите антагонисти са твърде хетерогенна група, както по отношение на молекулната си структура, място и начин на действие върху L-типа калциеви канали, така и по отношение на ефектите си върху сърдечно-съдовите функции, откъдето произлизат някои важни разлики между тях. Терапията с Isoptin, като представител на недихидропиридиновия тип калциеви антагонисти (НДХПКА), представя редица предимства пред

Сърдечно-съдов параметър или състояние	ДХП КА	НДХП КА (Isoptin SR)
След МИ	Повишават смъртността	Понижават смъртността
ЛКХ	Редуцират	Редуцират
Контрол на артериалното налягане при покой	Да	Да
Контрол на артериалното налягане при физическо натоварване	Не	Да
Контрол на артериалното налягане при стрес	Не	Да
Модериращ сърдечната честота ефект	Не	Да
Катехоламинова продукция	Повишена	Понижена

Табл. 1. Ефекти на калциевите антагонисти

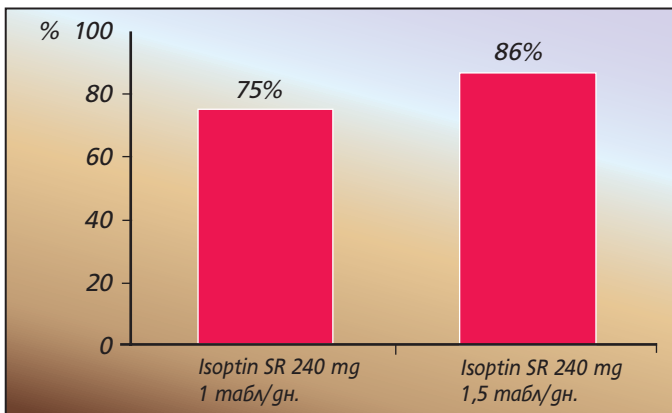
терапията с дихидропиридиновите калциеви антагонисти (ДХПКА) (табл. 1).

Isoptin® SR се откроява сред калциевите антагонисти с ефекта си за понижаване на активността на симпатиковата нервна система и на катехоламиновата продукция, модериращия си ефект върху сърдечната честота, понижаването на смъртността при пациентите след миокарден инфаркт, без сърдечна недостатъчност. Isoptin® SR се характеризира с това, че не демонстрира нежелани ефекти върху серумните липиди, глюкозата на гладно, никочната киселина, кръвните показателни. Тиазидните диуретици и бета-блокери оказват някои нежелани ефекти върху метаболизма, като повишаване на нивото на LDL-холестерола и триглицеридите, покачване на кръвно-захарните нива, а бета-блокери – понижаване на HDL-холестерола, покачване на нивата на триглицеридите и подчертан хипергликемичен ефект. И тъй като тези метаболитни отклонения сами по себе си представляват рискови фактори за ИБС, то балан-

сирацият ефект на Isoptin® SR върху метаболитните показатели е допълнително предимство пред диуретиците и бета-блокериите.

Isoptin® SR е медикамент, доказал ефективността си в лечението на пациентите с артериална хипертония<sup>1</sup> и исхемична болест на сърцето<sup>2</sup>. Isoptin® SR е първият калциев антагонист, за който е установено, че понижава значимо смъртността и честотата на реинфарктите при пациенти след миокарден инфаркт без сърдечна недостатъчност<sup>3</sup>.

Резултатите от проучването EVEREST (Evaluation of VERapamil for Efficacy, Safety & Tolerability in the Management of Hypertension), включващо 10 213 пациенти с артериална хипертония, демонстрираха, че терапията с Isoptin® SR в доза 240 или 360 mg, еднократно дневно, води до нормализиране на артериалното налягане при 85,7% от пациентите, понижение на сърдечната честота със средно 5 удара/мин, отлична поносимост и значимо подобрене на качеството на живот (фиг. 1).



Фиг. 1. Isoptin SR при еднократен дневен прием нормализира артериалното налягане при 86% от пациентите

Ефективността на терапията с Isoptin® SR е отчетена като отлична при трима от всеки четирима пациенти още преди края на първия месец от терапията.

Всички параметри, използвани за оценка на качеството на живот на пациентите, лекувани с Isoptin® SR, демонстрират значимо подобрене в хода на проучването (фиг. 2).

Резултатите от EVEREST демонстрират високата антихипертензивна ефективност на терапията с Isoptin SR на фона на отлична поносимост – безспорно предимство на терапията с Isoptin SR спрямо други калциеви антагонисти, факт от изключителна важност, имайки предвид хроничния характер на антихипертензивната терапия.

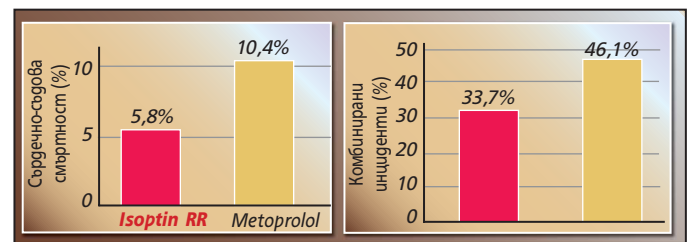
Преди лечение с Isoptin® SR	След лечение с Isoptin® SR
53,7%	Общо благополучие 89,5%
57,0%	Качество на съня 82,6%
46,7%	Психическо благополучие 85,9%
58,3%	Работоспособност 87,8%

Фиг. 2. Подобряване на качеството на живот при терапия с Isoptin® SR

Isoptin® SR е доказан в редица проучвания и в клиничната практика антиисхемичен медикамент за лечение на стабилна и на тиха исхемия, които са най-честите прояви на исхемичната болест на сърцето. Isoptin® SR модерира сърдечния контрактилитет и сърдечната честота, като по този начин понижава кислородната консумация на сърдечния мускул, облекчава симптомите на ангина и понижава риска от исхемична увреда на миокарда и нейните последици.

В проучването APSIS (Angina Prognosis Study In Stockholm) се сравняват ефектите от терапията с Isoptin® SR срещу терапия с metoprolol при пациенти със стабилна ангина. Резултатите от 3-годишното проследяване показваха, че при пациенти със стабилна ангина лечението с Isoptin® SR и metoprolol има еднакви дълготрайни ефекти върху сърдечно-съдовите показатели: обща смъртност, сърдечно-съдова смъртност, нефатални сърдечно-съдови инциденти.

В подгрупата на пациентите с артериална хипертония терапията с Isoptin® SR осигурява значимо по-ниска честота на сърдечно-съдовите инциденти, както и на комбинираните инциденти в сравнение с metoprolol (фиг. 3).



Фиг. 3.

В проучването само Isoptin® SR намалява тромبوцитната агрегация при покой и след натоварване – за понижаване на риска от коронарна тромбоза и следователно риска от миокарден инфаркт. За разлика от metoprolol, той понижава значимо плазмения норадреналин и активността на СНС, която при пациенти с артериална хипертония е трайно повишена.

**Доказателствата от INVEST:** Най-голямото кардиологично проучване, изцяло фокусирано към намиране на ново решение в терапията при високо-рисковите пациенти с артериална хипертония и ИБС

Всички безспорни доказателства, натрупани в многобройните клинични проучвания с Isoptin® SR, както и в ежедневната клинична практика – в лечението на артериалната хипертония и придружаващите я рискови фактори, поставят Isoptin® SR в центъра на превантивната стратегия на лечение при високо-рисковите пациенти с артериална хипертония, съпроводена с исхемична болест на сърцето. Основният резултат от проучването INVEST<sup>4</sup> е, че терапията, базирана на Isoptin® SR и Gopten, доказано понижава общата смъртност, честотата на нефаталните инфаркти и нефаталните инсулти и представлява ново решение в терапията на високорисковите пациенти с артериална хипертония и ИБС. „Проучването INVEST е първо-

мо проучване, в което всички включени пациенти са с артериална хипертония и с повишен сърдечно-съдов риск в следствие на налична ИБС и което сравнява два различни терапевтични подхода: терапията, базирана на Isoptin® SR, срещу терапията, базирана на atenolol, с цел да бъде определена по-добрата превантивна терапевтична стратегия при тези пациенти”, каза проф. Карл Пепин, ръководител на Катедрата по сърдечно-съдова медицина към Университета във Флорида и главен изследовател в проучването INVEST.

INVEST (INternational VERapamil SR – Trandolapril Study) включва 22 576 пациенти на възраст  $\geq 50$  години (средна възраст 66 години, 52% от пациентите са жени) с артериална хипертония и документирана исхемична болест на сърцето. Мнозинството от пациентите освен артериална хипертония и ИБС имат едно или повече други придружаващи заболявания и рискови фактори: диабет, повишено ниво на холестерола, наднормено тегло, тютюнопушене, предишен миокарден инфаркт и/или хронична ангина. Средният период на проследяване на пациентите в INVEST е 2.7 години.

Проучването INVEST сравнява два терапевтични режима и тяхното приложение в клиничната практика. Базовите компоненти на двата терапевтични режима са Isoptin SR, като недихидропиридинов калциев блокер, и atenolol. Целта на проучването беше да определи дали двата терапевтични режима са еквивалентни в превенцията на смъртността, нефаталните миокардни инфаркти и нефаталните инсулти.

Целите по отношение на контрола на артериалното налягане в проучването се базират на критериите на JNC VI (Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) – 140/90 mmHg при пациентите с артериална хипертония и 130/85 mmHg при пациентите с артериална хипертония и диабет или бъбречно заболяване. За постигане на прицелното артериалното налягане протоколът позволява последователно добавяне на антихипертензивни медикаменти в двете терапевтични схеми. В групата с терапия, базирана на Isoptin SR, за постигане на контрол на налягането е добавен ACE-инхибиторът Гортен, 2 mg, или е използвана фиксираната лекарствена комбинация TARKA (Verapamil SR/Trandolapril 180/2 mg). При нужда е добавен и диуретикът hydrochlorothiazide (HCTZ). В групата на терапия, базирана на Atenolol, за постигане на контрол на налягането е добавен HCTZ и след това Гортен, 2 mg, при нужда. Терапията с ACE-инхибитор е била задължителна за всички пациенти с диабет, бъбречни заболявания или сърдечна недостатъчност според препоръките на JNC VI и тези пациенти са имали включен Гортен, 2 mg, в терапията си, независимо от рандомизацията.

При 71% от всички 22 576 пациенти в INVEST беше постигнат контрол на налягането – стойности под 140/90 mmHg и 130/85 mmHg при пациентите с диабет и бъбречни заболявания – прицелните стойности, препоръчани от JNC VI.

При повече от 80% от пациентите в INVEST се е наложило прилагане на повече от един антихипертензивен медикамент за постигане на прицелните стойности на налягането, което демонстрира категорично, че монотерапията е недостатъчна за оптимален контрол на налягането при голяма част от пациентите с артериална хипертония и исхемична болест на сърцето.

„Ние никога досега не сме били свидетели на такава висока степен на контрол на артериалната хипертония, като тази, постигната в проучването INVEST”, каза проф. Джордж Бакрис, ръководител на Rush Hypertension/Clinical Research Center, Chicago. „Резултатите за контрол на артериалното налягане в INVEST са по-добри от постигнатото във всички проведени до момента клинични проучвания, включително и в проучванията ALLHAT, CONVINCЕ и LIFE, като това важи и за подгрупата пациенти с диабет, където целта беше постигане на стойности на налягането  $< 130/85$  mmHg. Абсолютно ясно е, че INVEST е прецедент сред клиничните проучвания по отношение на високата степен на контрол на артериалното налягане”. INVEST внесе нова светлина в схващанията за потенциалното въздействие на различните антихипертензивни медикаменти върху новопоявата на диабет. Анализът на резултатите показва значима разлика между двете терапевтични стратегии. Сред пациентите на терапия, базирана на Isoptin SR и Гортен, честотата на новопоява на диабет е с 15% по-ниска в сравнение с тази при пациентите, лекувани с бета-блокер и диуретик в хода на проучването.

Този резултат показва, че Гортен и Isoptin SR, самостоятелно или във фиксираната лекарствена комбинация TARKA, намаляват смъртността и честотата на сърдечно-съдовите инциденти, заедно с намаляване на риска от диабет.

„До момента лекарите най-често предписваха бета-блокери на пациентите с хипертония и ИБС”, каза основният изследовател проф. Карл Пепин (САЩ). „Резултатите от INVEST дават нови данни в подкрепа на важно ново решение за лечението на тези високо-рискови пациенти.”

Това ново решение е терапията с Isoptin SR и Гортен или фиксираната лекарствена комбинация TARKA, осигуряваща ефективен контрол на налягането, превенция на сърдечно-съдовите инциденти на фона на 15% по-нисък риск от новопоява на диабет.

#### Книгопис

1. Multicentre Trial of the Antihypertensive Efficacy and Safety of Isoptin® SR; *Ac. Med. Int. – J Hypertension* (2), No 7; sept 1990
2. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study In Stockholm; APSIS, Renqvist N et al; *European Heart Journal* (1996) 17; 76-81
3. Jespersen, C.M.; Fisher Hansen, J.; and The Danish Verapamil Infarction; Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction; Effect of verapamil on reinfarction and cardiovascular events in patients with arterial hypertension, included in the Danish Verapamil Infarction trial II DAVIT II; *Journal of Human Hypertension* (1994); 8, 85-88
4. Pepine C; Handberg E., Messerli F., Manchia G et al; A Calcium antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patient With Coronary Artery Disease The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) *JAMA*, dec3 2003 – Vol 290, No21