Дилтиазем: неоправдано маргинализован?

Ивица Здравковић¹

Diltiazem: Unjustifiably Marginalized?

Ivica Zdravković

Сажетак: Дилтиазем, лек из групе блокатора калцијумских канала, у последњих десетак година потиснут је као лек у лечењу хипертензије. Њега и друге старије Са-антагонисте заменио је амлодипин, један од најчешће ординираних антихипертензива у нашој земљи. Аутор је направио малу клиничку студију којом проверава емпиријско искуство о ефикасности дилтиазема у лечењу артеријске хипертензије, изоловане или удружене са срчаном исхемијом. Резултати показују да је дилтиазем ефикасан антихипертензив и да је без убедљивих разлога потиснут из свакодневне клиничке праксе.

Кључне речи: дилтиазем, амлодипин, хипертензија, исхемија.

Summary: Diltiazem, a drug from the group of calcium channel blockers, has been gradually marginalized over last ten years as a choice of treatment for hypertension. Amlodipine has replaced both diltiazem and older calcium channel blockers, thus becoming one of the most frequently prescribed antihypertensive drugs in our country. Author conducted a small clinical study to verify empirical effectiveness of diltiazem in treatment of hypertension, isolated or associated with cardiac ischemia. Results demonstrate that diltiazem is an effective antihypertensive drug, which has been suppressed from daily clinical practice without compelling reasons.

Key words: diltiazem, amlodipine, hypertension, ischemia.

Увод

Лекови из групе блокатора калцијумских канала (calcium channel blockers, ССВ, или „Са-антагонисти“) првобитно су употребљавани као антиепилептици. Међутим, њихов је прави и пуни терапијски капацитет искоришћен у лечењу хипертензије. Поред тога, својим дејством на мишић срца и на мишиће у зиду крвних судова, Са-антагонисти делују повољно и у третману ангине пекторис, кардиомиопатије и поремећаја срчаног ритма¹.

Према хемијској структури, Са-антагонисти се деле у две групе. Прву групу чине дихидропиридински Са-антагонисти, који имају претежно периферно дејство, односно дејство само на мишићна влакна крвних судова, а не

и на срчани мишић. Њихова је основна терапијска намена лечење атериске хипертензије смањењем системске васкуларне резистенције, односно периферном вазодилатацијом. У последњих неколико година најчешће употребљаван лек из ове групе јесте амлодипин (Norvasc, Amlogal, Monodipin, Vazotal...), а већ неколико деценија је на нашим просторима најпознатији нифедипин (Nifelat). Осим њих, на тржишту и у свакодневној клиничкој пракси у Србији су у употреби (у много мањој мери) и лерцанидипин (Lercanil) и фелодипин (Plendil). Посебно место у овој групи заузима лек нимодипин (Nimotop), који је уврштен у неуролошку терапију као лек у превенцији и терапији дефицита после субарахноидних крварења.

У другој „не-дихидропиридинској“ групи Са-антагониста (non-DHP ССВ) су лекови који

¹ Др мед. Ивица Здравковић, специјалиста опште медицине, Дом здравља Пожаревац, РЈ Костолац (Ivica Zdravković, MD, general medicine specialist, Health center Požarevac, OFC. Kostolac).

имају веће деловање на срчани мишић, и то су:

1. Деривати фенилаклиламина - код нас у широј употреби верапамил, антиаритмик у терапији тахикардија, суправентрикуларних аритмија и екстрасистола;
2. Деривати бензотиазепина - дилтиазем (Cortiazem), лек у терапији ангине пекторис и хипертензије, предмет ове студије;
3. Неселективни non-DHP Ca-антагонисти, који нису регистровани на домаћем тржишту.

Ca-антагонисти имају неколико прилично добро објашњених нежељених споредних ефеката, међу којима су најчешће помињани:

1. едеми потколеница и еритем лица услед периферне вазодилатације,
2. хипотензија код преосетљивости или неадекватног дозирања лека,
3. реактивна тахикардија услед хипотензивног деловања,
4. појачана протеинурија услед повећања пермеабилности гломеруларне мембране,
5. негативно инотропно дејство које је непожељно код појединих пацијената,
6. негативно хронотропно дејство, брадикардија.

С обзиром на наведене нежељене ефекте, који су, према извештајима, мањи код новијих Ca-антагониста², као и због наводне веће ефикасности, стабилности ефеката и других предности тих новијих лекова, у последњих десетак година дошло је до нагле „смене“ на врху најчешће ординираних Ca-антагониста у лечењу хипертензије. Амлодипин је заузео апсолутни примат, истискујући скоро у потпуности све остале DHP и non-DHP лекове. Инсистирање на преписивању амлодипина порасло је и због његовог наведеног дужег полуживота, који омогућава да се амлодипин ординира једном дневно, најчешће увече.

Са друге стране, не мали број клиничара и данас се ослања на проверену и доказану изузетну ефикасност нифедипина, који се и даље рутински даје као сублингвална брза иницијална терапија код хипертензивних криза. Поред тога, нифедипин остаје у употреби и код пацијената који су годинама навикнути на њега и код

којих нема често помињаног „дрвенила у лицу“, ни других нежељених дејстава³.

Предмет овде приказане мале клиничке студије било је испитивање ефикасности дилтиазема (Cortiazem) у поређењу са амлодипином, код пацијената који болују од изоловане артеријске хипертензије, или хипертензије удружене са срчаном исхемом, односно са ангином пекторис.

Циљ рада

Циљ студије био је да се егзактније потврди или оповргне раније емпијско запажање које је говорило у прилог веома доброј ефикасности дилтиазема и његовом неоправданом потискивању из свакодневне клиничке праксе.

Метод рада

Анализа ефеката укључивања дилтиазема у терапију код пацијената код којих је раније већ уведен амлодипин у терапију, као самостални лек или уз бета блокаторе и друге антихипертензиве и лекове за лечење исхемијске болести срца, а код којих *нема повољног или стабилног терапијског одговора* на претходно ординирани лекове.

Према наведеним инклузивним критеријумима, у периоду током марта и априла 2011. године, у Дому Здравља у Костолцу, издвојени су пацијенти старости између 30 и 75 година, код којих постоје:

1. историја медикаментозног лечења хипертензије дужа од годину дана, са или без срчане исхемије верификоване од стране интерниста,
2. евидентиране понављане вредности дијастолног притиска преко 90mmHg и/или вредности систолног притиска преко 160mmHg, или већи појединачни одскоци артеријске тензије,
3. антихипертензивима одржавана нормална тензија, али евидентиране стенокардичне тегобе са или без ЕКГ промена.

Пронађено је укупно 25 оваквих пацијената (табела 1):

Овим пацијентима је у терапију уведен дилтиазем (Cortiazem) према следећим принципима:

1. код оних пацијената код којих је постојала само артеријска хипертензија са или без без исхемије, а није раније уведен Са-антагонист, ординиран је дилтиазем;
2. код оних пацијената код којих је постојала артеријска хипертензија са или без без исхемије,

а раније је већ уведен Са-антагонист (скоро по правилу амлодипин), ординиран је уместо амлодипина дилтиазем.

Пацијенти су праћени током редовних месечних контрола током маја, јуна и јула 2011. године. У здравственим картонима су евидентирани нове вредности артеријске тензије, задовољство пацијената квалитетом живота по-

Табела 1. Структура пацијената према полу

	само хипертензија	хипертензија и исхемијска болест срца
мушкарци	7	5
жене	9	4

Табела 2. Преглед регистрованих података код 25 пацијената

	само хипертензија	хипертензија и исхемија	УКУПНО	нормализовање артеријске тензије	смањивање или нестанак исхемијских тегоба	изостанак позитивног терапијског одговора или погоршање	појава нежељених ефеката
мушкарци	7	5	12	10	3	2	2
жене	9	4	13	11	2	2	4

Графикон 1. Ефекат дилтиазема на артеријску тензију

Графикон 2. Ефекат дилтиазема на исхемијске тегобе

сле новоуведене терапије, као и жалбе пацијената на старе или нове тегобе пореклом од основне болести или леком изазваних нежељених ефеката.

Резултати

Као нежељени ефекти евидентирани су главобоље услед хипотензије (троје пацијената), појава отока на ногама (двоје пацијената) и тахикардија (један пацијент). Пацијенти код којих је дошло до погоршања хипертензије и/или исхемије, или су имали нежељене ефекте, упућени су интернисти, осим код двоје пацијената, код којих је иницијална доза дилтиазема (Cortiazem Retad таблете 90mg) са 2x1 смањена на 2x1/2 таблете, чиме је анулирана нежељена хипотензија (табела 2).

Дискусија

Праћењем вредности артеријске тензије и субјективних тегоба (уз ЕКГ) код пацијената који имају изоловану хипертензију, или хипертензију удружену са срчаном исхемијом, у пе-

риоду од неколико месеци по увођењу дилтиазема, код 21 пацијента од њих 25 (84%) артеријска је тензија доведена у физиолошке оквире, а од девет пацијената са стенокардичним тегобама и раније верификованом исхемијом њих петоро је узгубило тегобе. Притом, ради се о иста четири пацијента код којих је истовремено изостао антихипертензивни и антиангинозни терапијски ефекат дилтиазема. Ови су пацијенти имали и нежељене ефекте, укључујући тахикардију, едеме потколеница и главобољу.

Од 25 пацијената којима је уведен дилтиазем у терапију, њих 21 је и даље на истој терапији, са стабилном артеријском тензијом и без стенокардичних тегоба. Код троје од ових пацијената иницијална доза од 2x90mg је смањена на 2x45mg, због хипотензије која се јавила по увођењу терапије. Највећи број пацијената изјављује да се осећа боље по увођењу терапије дилтиаземом. Позитиван терапијски одговор равномерно је распоређен код оба пола.

Закључак

Постоји статистички значајан проценат пацијената код којих је терапија дилтиаземом довела до регулисања артеријске тензије. Ова клиничка студија не обухвата довољан број пацијената са удруженом срчаном исхемијом и хипертензијом, да би се на основу резултата добили сигнификантни статистички подаци о деловању дилтиазема на стенокардију. Раније клиничке студије потврђују да дилтиазем има антиангинозно дејство скоро слично као ателнолол¹. Имајући у виду да је свим пацијентима укљученим у мини-студију дилтиазем уведен по први пут, не може се са сигурношћу и квантификовано искључити плацебо ефекат „нове терапије“. Индикативно је да већина пацијената пријављује субјективно побољшање по добијању дилтиазема, што се поклапа са високим процентом пацијената код којих и објективно постоји регулација артериске тензије (84%).

Преко половине пацијената је пре увођења дилтиазема користило амлодипин, којим није

регулисана артеријска хипертензија. Ова мини-студија не сугерше да је дилтиазем ефикаснији у лечењу артеријске тензије од амлодипина, јер постоје обимније студије које тврде управо обрнуто². Са друге стране, потребно је напоменути да и студије са другачијим резултатима (нпр. Lawrence D Horwitz и сарадници, 1997. година) нису велике, нити двоструко следе, и нису рађене на великим серијама пацијената, већ на релативно малим групама од по 50-ак пацијената, са периодом праћења ефеката који је трајао до 10 недеља.

У контексту изостанка већих и поузданијих студија, као и новијих радова (већина студија о ефикасности амлодипина у поређењу са другим Са-антагонистима стара је више од деценије), као и у контексту резултата ове мини-студије, може се закључити да је потискивање дилтиазема из свакодневне клиничке праксе неоправдано и да тај лек има добру ефикасност, безбедност и клиничку употребљивост, на коју не треба заборавити приликом избора терапије за лечење хипертензије и/или исхемије.

Литература

1. Charles J. Knight, Kim M. Fox, on behalf of the Centralised European Studies in Angina Research (CESAR) Investigators: Amlodipine versus diltiazem as additional antianginal treatment to atenolol, 1997.
2. Lawrence D Horwitz, Howard D Weinberger and Lois Clegg: University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado, USA.: Comparison of Amlodipine and Long-Acting Diltiazem in the Treatment of Mild or Moderate Hypertension. Am J Hypertens (1997); 10: 1263–1269; doi: 10.1016/S0895-7061(97)00264-1
3. Здравковић И.: Приручник за лекаре опште медицине. Друго допуњено издање, Обележја, Београд, 2011.

Контакт: Др мед. Ивица Здравковић, специјалиста опште медицине, Дом здравља Пожаревац, РЈ Костолац.