



Блокери на калциевите канали В клиничната практика – ефикасност и безопасност на felodipine ER и amlodipine

Доц. Арман Постаджян
УМБАЛ "Св. Анна"

Зигмунд Фройд казва: „Бързайте да се лекувате с новите лекарства – те действат само през първата година след откриването им!“ – твърдение, което съвременната клинична практика доказва, като паралелно с иновативните терапевтични решения и търсенето на подходящи групи пациенти, където тяхното приложение би било максимално ефективно, се употребяват и класове медикаменти, доказани във времето.

Антихипертензивен и антиангинозен ефект на калциевите антагонисти

Блокерите на калциевите канали (БКК) са широко предписвани като първа линия на монотерапия при пациентите с лека до умерена артериална хипертония и при пациенти с ангина пекторис, където тяхната употреба доказано редуцира честотата на ангинозните епизоди. БКК селективно намаляват навлизането на калциеви йони в клетката през волтажно-зависимите калциеви канали. Основните места на тяхното действие са: 1) съдовите гладкомускулни клетки, 2) сърдечните миоцити и 3) клетките на AV-възела. Независимо от структурното разнообразие и начините на свързване, от клинична гледна точка е универсално разделението на калциевите антагонисти в 2 групи – дихидропиридинови (ДХП) и недихидропиридинови (НеДХП) – бензотиазепини и фенилалкиламини. И двете групи агенти водят до изразена коронарна вазодилатация на епикардните кондуктни и на артериоларните резистивни съдове.¹⁻⁷ Представителите на групата на ДХП калциеви антагонисти притежават свойството съдова селективност – те упражняват по-изразен инхибиторен ефект върху съдовите гладкомускулни клетки, отколкото върху миокарда, което е в основата на главното им терапевтично приложение – периферна вазодилатация. Съществуват данни, че отношението вазодилатация:негативен инотропизъм за отделните прототипи на калциевите антагонисти е както

следва – нифедипин 10:1, дилтиазем 1:1 и верапамил 1:1. За амлодипин това отношение е 10:1, като някои по-нови калциеви антагонисти са с още по-изразена съдова селективност наг 100:1 – felodipine, isradipine, nicardipine, nisoldipine. За разлика от това, ефектът на неДХП калциеви антагонисти е еквивалентен – въздействат както върху съдовите гладкомускулни клетки, така и върху миокарда. Предизвиканата от тях периферна вазодилатация е по-скромна, а на ниво миокард основните ефекти могат да бъдат групирани както следва: 1) негативен инотропен ефект, 2) негативен хронотропен и дромотропен ефект върху синусовия възел и проводната тъкан на AV-възела. Таблица 1 групира основните хемодинамични ефекти на отделните прототипи на калциевите антагонисти. Това намира отражение и в механизма на техния антихипертензивен и антиисхемичен ефект. Основният ефект на ДХП калциеви антагонисти като артериоларни вазодилататори е намаляването на следнатоварването и стреса на ЛК миокард, с което се намаляват миокардните кислородни нужди. Като допълнение се подобрява и миокардната кислородна доставка поради коронародилатацията. Механизмът на действие на неДХП калциеви антагонисти при пациенти с ангина е по-различен – основно понижение на

Ефекти	Verapamil	Diltiazem	Дългодействащи дихидропиридинови КА
Периферна вазодилатация	↑	↑	↑↑
Коронарна вазодилатация	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Преднатоварване	↔	↔	↔
Следнатоварване	↓↓	↓↓	↓↓↓
Контрактилитет	↓↓	0/↓	↑/↓
Сърдечна честота	0/↓	↓	0
AV проводимост	↓↓	↓	0

Табл. 1. Основни хемодинамични ефекти на отделните калциеви антагонисти

сърдечната честота и миокардния контрактилитет и значително по-скромен ефект върху периферната вазодилатация. По този начин хемодинамичните ефекти на недХП калциеви антагонисти са сходни с тези на бета-блокери. Като допълнение се наблюдава и коронародилатация, с което благоприятно се повлиява дисбаланса между миокардната кислородна доставка и нужди, стоящ в основата на кислородния дефицит при пациенти с ангина пекторис.

Сравнителна ефикасност и безопасност на felodipine ER и amlodipine

Независимо от широкото многообразие лекарствени класове, няколко са основните изисквания на модерната антихипертензивна/антиангинозна терапия:

1. Ефективен 24-часов контрол на АН и на ангинозните епизоди
2. Доказана превенция на развитието на сърдечно-съдови инциденти
3. Метаболитна неутралност
4. Добра толерантност при дълготрайна употреба

Терапевтичните решения при пациентите със сърдечно-съдови заболявания са многобройни, затова здравните специалисти имат нужда от постоянна информираност относно медикаментите. Всяко фокусирано, сравнително клинично проучване повишава познанието както по отношение на ефикасност, така и на безопасност.⁸

Цел на двойно-сляпо проучване с паралелни групи е да сравни felodipine с удължено освобождаване (ER) и amlodipine по отношение на антихипертензивния ефект и поносимостта. Включени са 118 пациенти с лека до умерена хипертония, рандомизирани по равно с прием на felodipine ER или amlodipine еднократно дневно за период от 6 седмици. Стартовата доза за двата медикамента е 5 mg, като след 2-седмично лечение тя се удвоява при пациентите, чието АН все още е >90 mmHg. АН е измервано около 24 часа след прием на медикаментите. Както felodipine, така и amlodipine, понижават АН значимо спрямо изходните стойности. АН в покой се понижава с 18/13 mmHg (систолено/диастолено) след 2 седмици и с 25/18 mmHg след 6 седмици в групата на лечение с felodipine. Съответното понижение в групата на amlodipine е 16/12 mmHg и 23/17 mmHg. Разликите в антихипертензивния ефект между двата медикамента са малки и не достигат статистическа значимост. Пулсовата честота не се повлиява значимо в двете групи. Процентът респондери (ДАН в покойствие \leq 90 mmHg) след 2-седмично лечение е 59% в групата на felodipine 5 mg и 51% в групата на amlodipine 5 mg ($p=NS$ между групите). След титриране на дозата, в края на проучването, процентът респондери е 76% и 75% в групите съответно на felodipine и amlodipine. Двете терапии се понасят до-

бре. Осем от 50 пациенти в групата на felodipine съобщават за нежелана лекарствена реакция (НР) спрямо 11 от 59 в групата на amlodipine. Най-честите НР са главоболие, замайване, зачервяване и палпитации. Авторите на това проучване заключават, че felodipine и amlodipine в дози 5 и 10 mg с еднократен дневен прием са със сходна ефективност и добра поносимост. Все пак, други фактори, като степен на съдова селективност, могат да бъдат взети под внимание при избор между двата медикамента.⁹

При пациентите в напреднала възраст с хипертония осигуряването на ефективна терапия е клинично предизвикателство за лекуващия лекар. При тях се наблюдава както повлияване от по-ниски дози на медикаментите спрямо дозите при млади пациенти, така и риск от НР с по-голяма честота и тежест. В допълнение, различната коморбидност при тази популация пациенти води до прием на голям брой медикаменти и повишен риск от лекарствени взаимодействия.¹⁰ Amlodipine и felodipine ER са БКК с повишена съдова селективност,^{11, 12} те водят до дилатация на прекаплярите и ефективно понижават АН за 24-часов период с минимални отрицателни инотропни ефекти при еднократен дневен прием.¹³ Клиничните проучвания с двата медикамента са доказали значим антихипертензивен ефект при по-млади пациенти, като тези резултати са в сила и за пациентите в напреднала възраст.^{14, 15, 16} При сравнение с хипертоници на средна възраст и възрастни, двата медикамента са сходни по ефект и поносимост.¹⁷ Плазменният полуживот и пиковата плазмена концентрация на amlodipine са значимо повишени при възрастни,¹⁸ като напредването на възрастта има сходни ефекти върху фармакокинетиката на felodipine, въпреки че размерът на тези ефекти е относително малък.^{19, 20}

Проучване, проведено при 536 пациенти в напреднала възраст с първична хипертония сравнява директно поносимостта на двата медикамента, както и влиянието им върху АН и качеството на живот. След 3-седмична встъпителна фаза с плацебо, през която е прекратен приемът на други антихипертензивни медикаменти, пациентите със систолно АН в покой 160–220 mmHg и/или диастолено АН в покой 90–115 mmHg в края на този период, са рандомизирани да приемат felodipine ER 2.5 mg или amlodipine 5 mg еднократно дневно за период от 6 седмици. Повторна оценка на АН е проведена на 3 и 6 седмици. Ако стойността на АН остава над 160/90 mmHg, дозата felodipine се повишава на 5 и след това на 10 mg еднократно дневно, а на amlodipine – на 10 mg, според протокола на проучването. Крайната оценка е направена след 9-седмично лечение. Като цяло, лечението с двата медикамента е добре поносимо, без различия по отношение на несериозните НР. Налице е обаче значима разлика между двете групи в общата поява на НР, свързани с вазодилатация, където новопоявили се НР са съобщени при

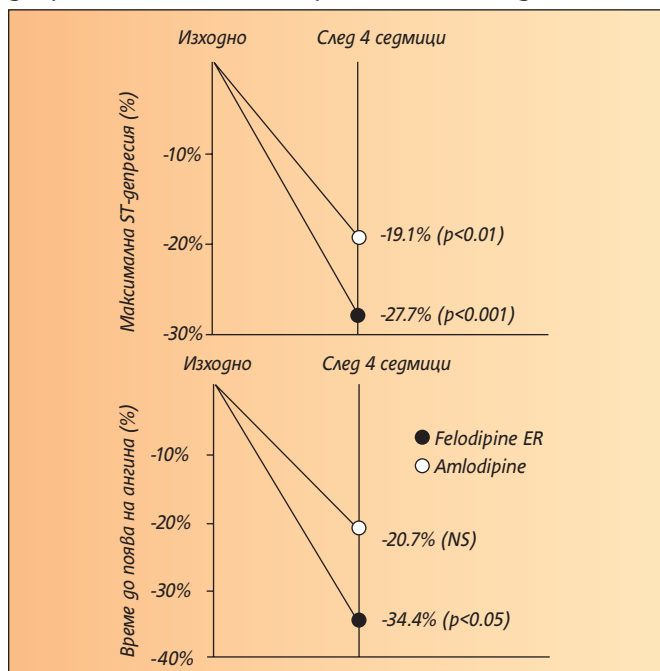


НЛР, свързана с вазодилатация (ВНЛР)	Felodipine ER (n=265) n (%)	Amlodipine (n=269) n (%)
Периферен оток	39 (14.7)*	71 (26.4)
Главоболие	30 (11.3)	21 (7.8)
Замайване/световъртеж	25 (9.4)	26 (9.7)
Зачервяване/усещане за затопляне	18 (6.8)	32 (11.9)
Всяка ВНЛР	85 (32.1)**	117 (43.5)

Табл. 2. Честота на специфичните нежелани лекарствени реакции, свързани с вазодилатация, съобщени в рамките на проучването * $p=0.001$; ** $p=0.007$

85 (32.1%) от пациентите на felodipine ER спрямо 117 (43.5%) при пациентите на amlodipine ($p=0.007$). При сравнение на отделни НЛР, свързани с вазодилатация, се наблюдава клинична и статистически значима разлика по отношение на периферните отоци в двете групи. Такива са съобщени при 14.7% от пациентите на felodipine ER спрямо 26.4% от пациентите на amlodipine ($p=0.001$) (табл. 2).

Двете лечебни стратегии осигуряват статистически значимо и клинично релевантно понижение в САН и ДАН на седмици 3, 6 и 9. В края на 9-седмичния период 36% от пациентите приемат felodipine ER в доза 2.5 mg и 35% приемат felodipine ER в доза 5 mg еднократно дневно, докато в групата на amlodipine 54% от пациентите приемат 5 mg еднократно дневно. Следователно, болшинството пациенти в двете групи приема медикаментите на проучването в най-ниски дози. Това проучване показва, че felodipine ER води до по-ниска честота на НЛР, свързани с вазодилатация, при прием в препоръчителните дози при пациенти в напреднала възраст с лека до умерена хипертония. Двата медикамента осигуряват ефективно лечение с добра поносимост. Felodipine ER би могъл да се използ-



Фиг. 1. Максимална ST-депресия и Време до поява на ангина при директно сравнение на amlodipine и felodipine ER⁸

ва в ниска стартова доза, последвана от индивидуално титриране при възрастни пациенти с хипертония. Използвайки този подход, felodipine ER осигурява добър контрол на АН, с по-малко случаи на новопоявили се НЛР, свързани с вазодилатация, спрямо amlodipine.¹⁰

В двойно-сляпо, кръстосано проучване се сравняват ефективността и безопасността на felodipine ER 10 mg дневно спрямо amlodipine 10 mg дневно при 24 пациенти със смесена стенокардия или стенокардия при усилие. Кръстосаното лечение, състоящо се от два 4-седмични периода, започва след washout от всички антистенокардни медикаменти, освен сублингвално прилагани нитрати. Проведен е многостъпален тест за натоварване изходно и на 23 час след последната доза на всеки от двата медикамента. На 4 седмица от лечението времето до прекратяване на теста се повишава при двата медикамента, като статистическа значимост има само резултатът в групата на felodipine ER ($n=22$, +9.03%; $p < 0.05$). Продължителността на исхемията се понижава в по-голяма степен при пациентите на felodipine ER ($n=17$, -31.19%) спрямо пациентите на amlodipine ($n=18$, -16.70%), $p=NS$. Значимо понижение в максималната ST-депресия се проявява в по-голяма степен при felodipine ER ($n=17$, -27.72%; $p < 0.001$) спрямо amlodipine ($n=18$, -19.12%; $p < 0.01$). В допълнение, удълженото време до начало на стенокардията е значимо при felodipine ER ($n=7$, +34.25%; $p < 0.05$) и не е значимо при amlodipine ($n=10$, +20.72%) (фиг. 1). Това важи и за намалената продължителност на стенокардията: felodipine ER ($n=7$, -24.34%; $p < 0.05$) спрямо amlodipine ($n=10$, -24.58%). В групата на felodipine ER са съобщени НЛР при 2 пациенти (8.3%) спрямо 6 (25%) при amlodipine. Най-честите НЛР са лек до умерен периферен оток, който се появява при лечение с amlodipine (16.7%).⁸

Ефектите на felodipine ER, amlodipine и плацебо по отношение на глюкозния и липидния метаболизъм се оценяват в рандомизирано проучване с паралелни групи. Проучването обхваща 53 пациенти с инсулинозависим захарен диабет (средна продължителност на заболяването 9.2 години) и хипертония. Изходното диастолно АН на включващата визита варира от ≥ 95 до ≤ 105 mmHg. Приемът на медикаменти, повлияващи глюкозния или липидния метаболизъм, е прекратен поне 2 седмици преди включване в проучването, като това важи и за всички медикаменти със сърдечно-съдов ефект, с изключение на дигиталис и нитрати. След встъпителен период от 4 седмици със стабилизиране на оралната хипогликемична терапия и/или диета, пациентите са рандомизирани да приемат един от следните медикаменти: felodipine ER 10 mg дневно, amlodipine 10 mg дневно или плацебо. АН и сърдечна честота са измервани изходно и на седмици 3 и 6 от лечението. Измервани са също телесно тегло, индекс на телесната маса (BMI), стойности на глюкозата, общ холестерол, триглицериди. LDL-холестеролът е изчисляван по формула, а рутинни биохимични тесто-

ве подпомагат мониторинга на безопасност.

Средните стойности на САН и ДАН значимо се понижават спрямо изходните и в двете групи на лечение с медикаменти. Felodipine и amlodipine не водят до значими промени в глюкозния толеранс (измерено чрез орален тест за глюкозен толеранс), секреция на С-пептид или нива на гликиран хемоглобин. Нито един от медикаментите не води до повишени нива на триглицеридите, общия холестерол или неговите фракции. Всички параметри относно безопасност остават стабилни в рамките на проучването. Резултатите показват, че при пациенти с диабет и хипертония felodipine ER и amlodipine притежават неутрален ефект по отношение на глюкозния и липидния метаболизъм при поддържане на хемодинамична ефикасност. Като следствие, авторите на проучването препоръчват тези медикаменти като първа стъпка при антихипертензивната терапия на пациенти с диабет.²¹

В препоръките на Европейското кардиологично дружество и Европейското дружество по хипертония за лечение на артериална хипертония, БКК са сред класовете медикаменти, подходящи за лечението на хипертония при пациенти с диабет като инициращо и поддържащо лечение както самостоятелно, така и в комбинирана терапия.²²

Ретроспективно проучване при 283 пациенти от мъжки пол с хипертония има за цел да оцени тяхната удовлетвореност и поносимостта на терапията при превключване от amlodipine на felodipine. Към вторичните цели на проучването спада оценка на ефекта върху АН и сърдечната честота. За целите на проучването е използвана системата за здравни грижи на американските ветерани. Пациентите, които са превключени от amlodipine на felodipine, получават писмо с анкета, оценяваща количествено субективни симптоми (subjective symptom-assessment profile, SSAP),²³ специфично насочена към процеса на превключване в рамките на проучването. Данните за транзиторното АН и сърдечната честота се получават по електронен път, като са оценявани данни 6 месеца преди и 6 месеца след преклещването.

От 283 изпратени анкети, 147 (52%) биват попълнени от пациентите и върнати обратно.

Сто и двама пациенти продължават да приемат felodipine, 45 пациенти имат друго съпътстващо заболяване, което налага превключване към друга антихипертензивна терапия. Деветдесет и пет процента от пациентите са доволни от процеса на превключва-

не и понасят замяната на amlodipine с felodipine. Средното САН и ДАН се понижават съответно с 4.4 и 2.6 mmHg (съотв. $p=0.116$ и 0.187), а сърдечната честота се понижават с 4.2 удара/мин. ($p=0.008$). Важно е да се отбележи, че въпреки че броят на допълнително приемани антихипертензивни медикаменти не се променя след превключването, средната доза felodipine е значимо по-висока спрямо дозата amlodipine, съответно 8.8 ± 3 и 8 ± 3 mg.²⁴

Заклучение

През последното десетилетие се наблюдава истински ренесанс на индикациите и употребата на калциевите антагонисти като моно- или част от комбинираната терапия на артериалната хипертония. Комбинации на felodipine с АСЕ-инхибитори или бета-блокери намират своето доказателство в проучването HOT – едно от малкото рандомизирани проучвания, доказващо, че понижението на диастолното АН под 80 mmHg при пациенти с артериална хипертония и захарен диабет води до значима редукция на честотата на сърдечно-съдови инциденти при тази високорискова група пациенти.²⁵ Въпросът за избор на калциев антагонист намира приложение и като част от оптималната антиангинозна терапия, като в ръководните правила на ESC се препоръчва добавка на дихидропиридинов калциев антагонист, ако ефектът от монотерапията с бета-блокери е недостатъчен, с високо ниво на доказателственост (клас IB), като тази комбинация е първата, която трябва да бъде прилагана.²⁶ Ключово в този аспект се явява оптимизирането на дозировката на използваните средства с оглед максимална ефикасност, а не автоматично добавяне на трети или четвърти антиангинозен агент, защото съществуват доказателства, че по-комплексните режими с повече лекарствени средства могат да доведат до по-малко симптоматично подобрение, отколкото комбинациите с два утвърдени агента, каквито са бета-блокерите и калциевите антагонисти.^{27, 28} Не е случаен фактът, че в ръководните правила се препоръчва преминаване към друг субклас калциеви антагонисти или друга лекарствена комбинация преди добавянето на трети агент като възможност за по-ефикасно повлияване на симптоматиката.²⁶

**Публикацията е осъществена с подкрепата на АстраЗенека България.*

Книгопис

1. Н. Гочева. Калциеви антагонисти. В И. Томов Кардиология II том. Издателство Знание ЕООД 2003; 366–370.
2. И. Крушков, И. Ламбев. Във Фармакологичен справочник. V основно преработено издание. APCO 2002; 206–208.
3. Khan MG. *Cardiac Drug Therapy*, Seventh Edition. Humana Press Inc, Totowa, NJ, 67–80.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.