

# ДИХИДРОПИРИДИНОВИТЕ КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ

## Допълнителни съдово и органно протективни ефекти на *felodipine*

След като през 1983 година Albrecht Fleckenstein (1) публикува знаменателната си статия за калциевите антагонисти (КА) те се превърнаха в значими медикаменти за лечение на артериалната хипертония (АХ).

През последния четвърт век, в който КА се използват в клиничната практика, бяха публикувани резултатите от многобройни експериментални и клинични проучвания, които разкриха различни аспекти на полезните им ефекти.

Клиничните доказателства ги утвърдиха като основен клас антихипертензивни медикаменти, посочени във всички съвременни методични указания, включително и в последните Европейски стандарти от 2007 година, приети и в България (2).

Като основен клас медикаменти, КА имат редица предимства за лечение на артериалната хипертония – те са (3):

- ефикасни като монотерапия и в комбинация с всички други класове антихипертензивни медикаменти
  - ефикасни във всички популации, включително и във високо рисковите
  - ефикасни при различен прием на сол с храната
  - ефикасни във всички възрастови групи и в двата пола
- Посочват се и още други полезни ефекти на КА:**
- не променят нивото на ренина и норепинефрина
  - имат неутрален ефект върху липидния и глюкозния метаболизъм
  - инхибират тромбоцитната агрегация
  - подобряват инсулиновата чувствителност

## Класификация на калциевите антагонисти

Използват се различни критерии за класифициране на калциевите антагонисти, с което се цели и по-прецизно определяне на индикациите за клиничното им приложение (4, 5).

Утвърдена и използвана в момента е класификацията на калциевите антагонисти въз основа на химическа структура и на съдова селективност (Таблица 1).

Съдовата селективност корелира с по-мощна вазодилатация и антихипертензивен ефект. Дихидропиридиновите КА (ДХПКА) имат различно отношение съдова/сърдечна селективност, респективно различна антихипертензивна мощ.

Фармакологично КА се класират в две групи:

**I група** - с бърз, краткотраен ефект и необходимост от трикратен прием в денонощието

**II група** – дългодействащи с три подгрупи:

**а)** хетерогенна група на различни химически молекули, създадени като бързо (кратко) действащи, но с нова галенична форма, осигуряваща забавено освобождаване (SR, ER)\* и абсорбция. Медикаментите от тази група имат различна ефективност

**б)** втората група се представя от *amlodipine* – молекула с относително висока бионаличност при прием *per os*, с бавна аб-

Таблица 1. Класификация на калциевите антагонисти

### Химическа структура

A. Dihydropyridines	B. Phenylalkylamines	C. Benzothiazepine
Amlodipine	Verapamil	Diltiazem
Felodipine	Gallopamil	
Isradipine		
Lercanidipine		
Lacidipine		
Nicardipine		
Nifedipine		
Nitrendipine		

### Съдова/сърдечна селективност

A. Ниска селективност	B. Интермедиерна селективност	C. Висока селективност
Verapamil	Nifedipine	Felodipine
Diltiazem	Amlodipine	Nitrendipine
		Lercanidipine
		Lacidipine

### Продължителност на действие

Краткодействащи	Дългодействащи	
	а/специални форми	б/дълъг полуживот в/липофилна молекула
Verapamil	Verapamil SR*	Amlodipine Lercanidipine
Diltiazem	Diltiazem SR	Lacidipine
Nifedipine	Nifedipine SR	Manidipine
Isradipine	Felodipine ER*	Barnidipine

\*SR – Slow Release, ER – Extended Release

сорбция и много удължен полуживот на елиминация

**в)** третата група включва високолипофилни молекули с относително къс плазмен полуживот. Продължителният ефект и бавното начало на действие са резултат от много здравото им захващане за липидния слой на мембраната на гладкомускулните клетки

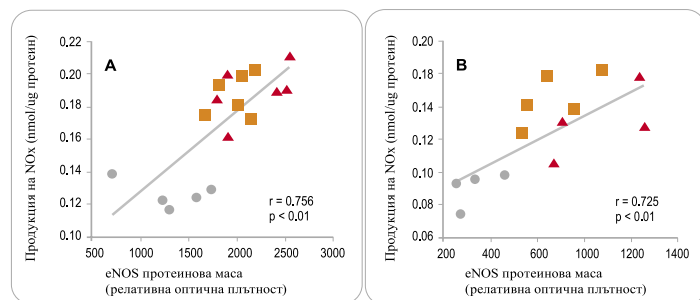
Продължителен, хомогенен и мек антихипертензивен ефект се осигурява, когато се използват дългодействащи молекули или галенични форми.

Въз основа на посочените критерии, в класификацията на P. Meredith и H. Elliott, **felodipine ER** е дългодействащ

**ДХПКА с висока съдова селективност.** Тези характеристики му осигуряват продължителен, мек, хомогенен и мощен антихипертензивен ефект при еднократен прием в денонощието.

Редица експериментални и клинични проучвания показва, че felodipine притежава допълнителни съдово и органично протективни ефекти, което разширява избора му като антихипертензивен медикамент (4). Ефектът на felodipine върху експресията на NO Synthase (NOS) в клетъчната култура на ендотелни клетки е показан на Фигура 1 (6).

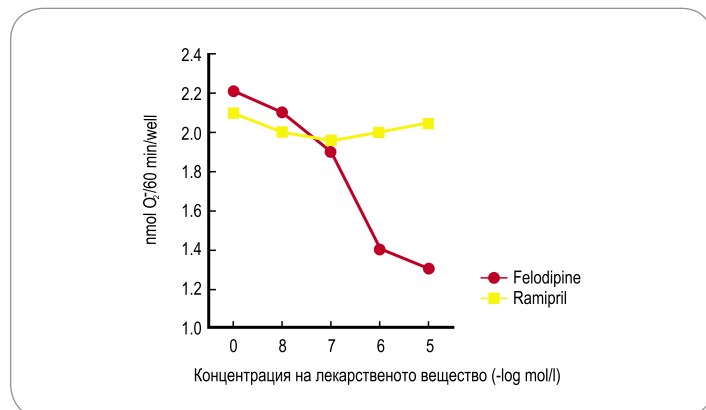
**Фигура 1.** Връзка между продукцията на NO (NOx) и ендотелна NO-синтаза (eNOS протеинова маса) в пролифериращи (А) и статични (В) клетки, инкубирани в присъствието на вехикулум или felodipine



В клетъчна култура от аорта на плъх, наличието на felodipine повишава продукцията на NO и NOS експресията и активността. Тези ефекти осигуряват допълнителен вазодилаторен ефект и защита (възстановяване) на съдовите ендотелни клетки при артериална хипертония и свързаните с нея органични увреждания. Felodipine осигурява съдовопротективен ефект като потиска генерирането на свободни радикали в гладкомускулните клетки, включително при висока концентрация на глюкоза (7).

На Фигура 2 е показано понижаване продукцията на O<sub>2</sub> под влияние на felodipine, но не и на ramipril.

**Фигура 2.** Ефект на felodipine и ramipril върху продукцията на супероксид, индуцирана от високи дози глюкоза



Детайлно са проучени ренопротективните ефекти на felodipine, както при остра ренална исхемия, така и при хронични бъбречни заболявания.

Тези допълнителни ефекти на един широко прилаган в клиничната практика и с доказан мощен и безопасен антихипертензивен ефект медикамент са особено важни поради нарастващата честота на хроничната бъбречна недостатъчност през

последните години, свързана с увеличаване на честотата на захарния диабет, на АХ и на застаряването на населението.

За първи път бъбречно-протективните ефекти на ДХПКА бяха демонстрирани при анализ на данните от проучването Syst-Euro trial (nitrendipine срещу плацебо). Установено беше 64% намаляване на честотата на новопоявилите се лекостепенни бъбречни нарушения и 33% понижаване на честотата на новопоявила се протеинурия.

Общоприето е становището, че ефективният контрол на артериалното налягане е най-важния фактор за забавяне на прогресията на бъбречните увреждания при артериална хипертония.

В допълнение към ефективния контрол на артериалното налягане за felodipine са доказани следните позитивни ренални ефекти (8):

- повишена екскреция на натрий и вода, в следствие на понижена тубуларна реабсорбция
- понижено съдово-бъбречно съпротивление
- повишен бъбречен кръвоток: по време на хронично лечение нормалният бъбречен кръвоток се възстановява в резултат на авторегулаторни механизми; пониженият изходно бъбречен кръвоток след продължително лечение с felodipine се повишава.

Felodipine не променя скоростта на гломерулната филтрация (GFR) при пациенти с нормална бъбречна функция. При болни с увредена бъбречна функция може да повиши скоростта на гломерулната филтрация. При прогресиращи бъбречни заболявания felodipine може да забави понижаването на скоростта на гломерулната филтрация.

Филтрационната фракция остава непроменена или се понижава след лечение с felodipine. Ефектът зависи от релативния ефект върху скоростта на гломерулната филтрация и на бъбречния кръвоток.

В експериментални модели felodipine редуцира бъбречната исхемия.

## ***Felodipine при диабет и диабетна нефропатия***

Мегаанализ на 14 рандомизирани проучвания при пациенти със захарен диабет и хипертония, лекувани минимум 12 месеца с ДХПКА, показва, че КА са сигурни и ефикасни в редуцирането на сърдечносъдовата болестност и смъртност при болни със захарен диабет и артериална хипертония. Отбелязва се по-малката редукция на сърдечната недостатъчност в сравнение с ефекта от други антихипертензивни медикаменти (9).

Няма клинични доказателства, че ДХПКА носят по-малка полза в контрола на артериалната хипертония при случаи с хронични бъбречни заболявания със или без захарен диабет, особено ако тези медикаменти се прилагат в комбинация с ACE инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери (10).

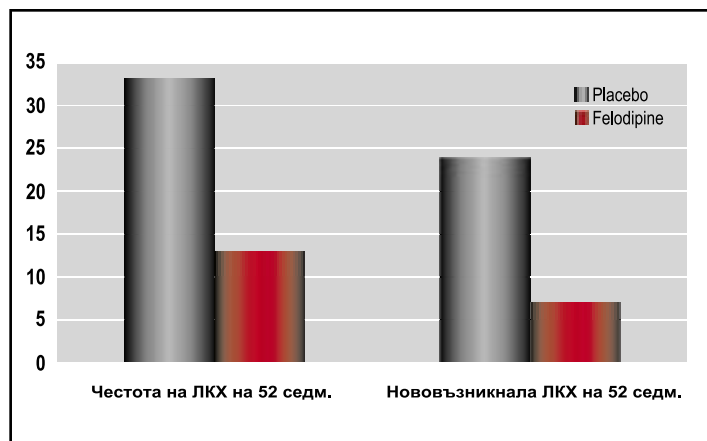
## ***Регресия на левокамерната хипертрофия от КА***

КА осъществяват не по-малка регресия на левокамерната хипертрофия от другите класове антихипертензивни медика-

менти, показаха резултатите от проучване на A. Zanchetti и сътр., публикувани през 2007 година (4).

В изследване на De Rosa и сътр. от 1999 година, след 52-седмично лечение с felodipine, значимо се понижава делът на пациентите с левокамерна хипертрофия в резултат на регресия, както и понижаване на дела на нововъзникналата левокамерна хипертрофия. (Фигура 3).

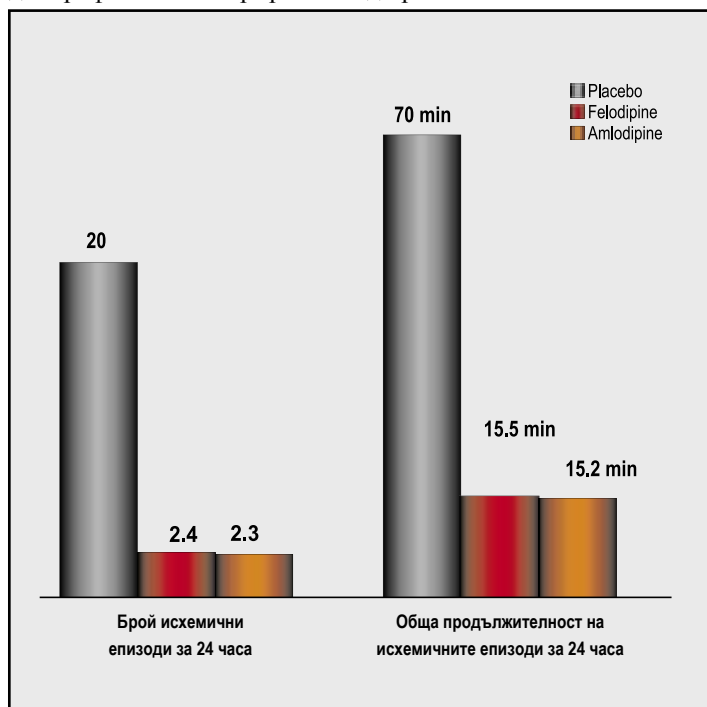
**Фигура 3.** Дял пациенти (%) с ЛКХ, установена с 2-D ехо



Статистически значимо са понижени дебелината на задната стена на септума и диастолния размер на лявата камера.

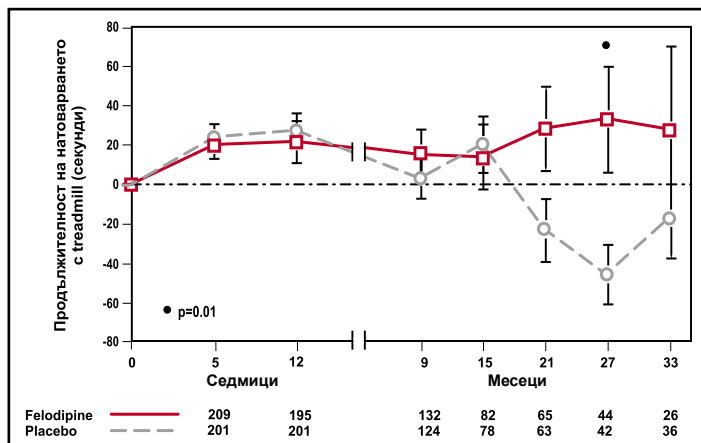
Felodipine има изразен анти-исхемичен ефект, еквивалентен на ефекта на amlodipine (11). (Фигура 4)

**Фигура 4.** Резултати от 24-часово амбулаторно ехокардиографско мониториране след края на лечението



Като допълнение към стандартна терапия на пациенти със сърдечна недостатъчност felodipine има доказан благоприятен ефект. В сравнение с плацебо се установява тенденция за по-добър толеранс към физическо натоварване. Разликата е рязко отчетлива на 15 месец от началото на лечението (12) (Фигура 5).

**Фигура 5.** Промени в продължителността на физическо натоварване на treadmill в двете групи (felodipine и плацебо). През първите 15 месеца не се отбелязва разлика, след което се наблюдава тенденция за подобър толеранс към физическо натоварване в групата на felodipine



Най-значимите доказателства за ползата от терапията на артериалната хипертония с felodipine дадоха резултатите от мащабното проучване FEVER, проведено в Китай.

След 5-годишно лечение беше доказана статистически значима редукция не само на мозъчните инсулти (-27%), но и на сърдечната недостатъчност (-30%) и на карциномите (-36%) (13).

**Нашият опит** от лечение на лека и умерена артериална хипертония с Augonal® (felodipine ER) на фирма EGIS Pharmaceuticals, 5-10 mg еднократно дневно, потвърждава много добрия антихипертензивен ефект, проявен още в края на първата седмица от началото на терапията (14). След втория месец от лечението се постига нормализиране на артериалното налягане в 79% от лекуваните, без промяна в сърдечната честота.

Доплерсонографията на общата сънна артерия след двумесечна терапия показва подобрен локален кръвоток в сравнение с изходното ниво: понижаване на индекса на резистентност и на пулсативния индекс и леко повишаване на систоличната скорост (max A).

Доказаната ефикасност е на фона на отлична поносимост. Леките нежелани лекарствени реакции, появили се в края на първата седмица от началото на лечението, в големия си процент отзвучават до края на осмата седмица.

**Проф. д-р Светла ТОРБОВА**

**За допълнителна информация:**

Торбова С. Дихидропиридинови калциеви антагонисти в лечението на артериалната хипертония. Кардио D 2007, 1: 29-33 <http://mbd.protos.bg>  
Торбова С. Felodipine ER – втора генерация дихидропиридинови калциеви антагонисти в лечението на артериалната хипертония. Кардио D 2006, 1:18-20

**Използвани източници:**

- Fleckenstein A. Calcium antagonism in heart and smooth muscle. New York: Wiley & sons, 1983
- 2007 Guideline for the management of arterial hypertension. EHJ 2007, 28: 1462-1536 [www.escardio.org/NR/rdonlyres/BDD08786-0F01-4BD1-98DF-E65034A9B134/0/guidelines\\_AH\\_FT\\_2007.pdf](http://www.escardio.org/NR/rdonlyres/BDD08786-0F01-4BD1-98DF-E65034A9B134/0/guidelines_AH_FT_2007.pdf)
- Weir M., Izzo J. In Hypertension Primer, 2003. Ed J. Izzo & H. Black, American Heart Association. Lippincott, Williams & Wilkins, 2003:433-437
- Zanchetti A. Calcium Channel Blockers in Hypertension. In Hypertension, Ed. Black & Elliot, 2007: 268-286
- Meredith P., Elliot H. Dihydropyridine calcium channel blockers: basic pharmacological similarities but fundamental therapeutic differences. J. Hypertens, 2004; 22: 1641-1648
- Ding Y., Vaziri N. Calcium channel blockade enhances nitric oxide synthase expression by cultured endothelial cells. Hypertension, 1998; 32: 718-723
- Hishikawa K., Lüscher T. Felodipine inhibits free radical production by cytokines and glucose in human smooth muscle cells. Hypertension, 1998; 32:1011-1015
- Epstein M. Renal effects of calcium antagonists with a focus on felodipine. Cardiovascular Drug Reviews, 1994,12 (7):344-356
- Grossman E., Messeri F. Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? Am J Med, 2004; 116:44-49
- Epstein M., Campos V. Evolving role of calcium antagonists in the management of hypertension. Med Clin N Am, 2004; 88:149-165
- Koenig W., Höher M. Felodipine and amlodipine in stable angina pectoris. J. Card. Pharm. 1995;29:520-524
- Cohn J., Ziesche S., Smith R. et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril - V-HeFT III. Circulation, 1997; 96: 856-863
- Liu L. et al. The Felodipine event reduction (FEVER) study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. Journal of Hypertension, 2005; 23:2157-2172
- Торбова С. и сътр. Ефикасност и поносимост на терапията с Augonal при амбулаторни пациенти с лека и умерена артериална хипертония. Медицинска 2006, 9:35-39