

ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА НА АМЛОДИПИН (NORVASC®) – ДОКАЗАНАТА БЕЗОПАСНОСТ

Доц. Боряна Делийска

Нефрологична клиника, МБАЛ „Царица Йоанна“

Блокерите на калциевите канали са високоефективни медикаменти за лечение на артериална хипертония. Част от тях се използват за лечение и на стабилна ангина пекторис. Те представляват хетерогенна група, която се дели на три основни класа (табл. 1):

- Фенилалкиламини
- Бензотиазепини
- Дихидропиридинови

Въпреки сходните си показания, се различават по клиничен ефект, безопасност и фармакоикономическа ефективност.

Калциевите антагонисти са мощни вазодилататори. Те се свързват и блокират L-тип Са-канали. Това намалява навлизането на калций в клетките на гладката мускулатура и причинява релаксация и вазодилатация. Amlodipine лесно пенетрира през мембраната, но има и допълнителен биологичен ефект, независим от влиянието му върху калциевите канали. Неговите фармакокинетични показатели са основа за отличията му профил на безопасност. Уникалната молекула определя неговите уникални фармакокинетични и фармакодинамични свойства.

Тя определя също и добре изразеният антиоксидантен ефект на медикамента (фиг. 2). Амлодипин има **антиоксидантен ефект** и намалява окислението на LDL и на мембранните липиди. Последните имат значение за образуването на пенести клетки, ендотелната дисфункция и деструктивните възпалителни процеси, свързани с атеросклерозата. Той отава протони на липидните пероксидирани молекули, като

Група (тъканна селективност)	Поколение			
	Първо	Второ		Трето
		нови лек.форми	нови хим.съединения	
Dihydropyridine (артерии>сърце)	Nifedipine Nicardipine	Nifedipine SR/GITS Felodipine ER Nicardipine SR	Benidipine Isradipine Manidipine Nilvadipine Nimodipine Nisoldipine Nitrendipine	Amlodipine Lacidipine
Benzothiazepine (артерии=сърце)	Diltiazem	Diltiazem SR		
Phenylalkylamine (артерии≤сърце)	Verapamil	Verapamil SR	Gallopamil	
Phenylalkylamine/benzimidazolyl (артерии>сърце)	Mibefradi			

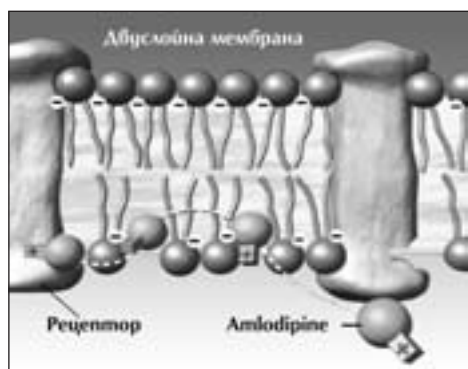
Фиг. 1. Класификация на Са-антагонисти. Блокерите на калциевите канали са три основни генерации (1).

така блокира пероксидацията. Амлодипин, за разлика от нифедипин и дилтиазем, има дозо-зависим ефект върху освобождаването на нитрити - хидратирани продукти от метаболизма на NO. Медикаментът освобождава NO от сърцето, бъбреците и скелетната мускулатура както при експериментални животни, така и при човек. Този ефект на медикамента до момента не е обяснен.

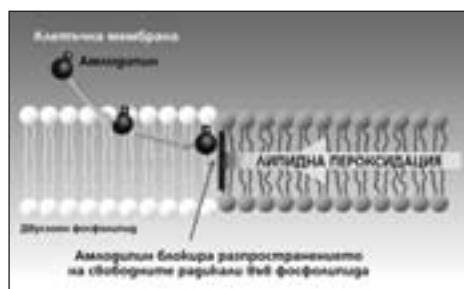
Амлодипин притежава най-високата бионаличност в сравнение с други медикаменти от същата терапевтична група (1) (табл. 2) – средно 64% при млади здрави доброволци и около 80% при хипертоници (2,3).

Предимствата, дължащи се на по-високата бионаличност, са следните:

- А. По-малка вариабилност във фармакокинетичните параметри като бионаличност, областта под кривата (AUC) и St_{max} (1, табл. 3)(4). В тези публикации са направени сравнения между Felodipine ER, Verapamil CR, Diltiazem и Diltiazem CR.
- Б. По-малък риск от взаимодействие с приема на храна, алкохол и сок от грейпфрут. Амлодипин не взаимодейства с приема на храна (5) или сок от грейпфрут (6, 7). Следователно той притежава значителни предимства пред Felodipine, при който се наблюдава 50% увеличаване на бионаличността след прием на храна (8), почти 3 пъти увеличение след прием на сок от грейпфрут (9) и 75% увеличение след прием на алкохол (10).
- В. По-малко влияние на възрастта върху резорбцията на медикамента. При популациите в напреднала възраст бионаличността на amlodipine се повишава с 35-



Фиг. 1. Модел на рецепторно свързване на заредената молекула на NORVASC®



Фиг. 2. Разпространението на свободните радикали през липидния слой на мембраната намалява при наличието на амлодипин поради отдаване на протони от молекулата на медикамента

Медикамент	Бионаличност (%)	Полуживот на елиминиране	Литература
Amlodipine			
(I) Нормотензивни	60-65	35-50 ч	Faulkner et al. 1986
(II) Хипертоници	80	53±14	Abernethy et al 1990
Diltiazem	44	11.2 ч	Chaffman and Brogden, 1985 Ochs and Knuchel, 1984
Felodipine ER	22	15 ч	Blychert et al, 1990
Isradipine	20	8 ч	Shran et al., 1988
Nifedipine	43	2 ч	Waller et al., 1984
Nisoldipine	4-8	8-11 ч	Ahr et al., 1987
Nitrendipine	15-25	8 ч	Eichelbaum et al., 1988
Nitrendipine	23	8-9 ч	Mikus et.,al 1987
Verapamil	10-30	3-7 ч	Reid et al., 1988

Табл.2. Бионаличност на Амлодипин

40% (4), докато за медикамент с ниска бионаличност, като например felodipine, бионаличността се увеличава 3 пъти (11).

- Г. По-малък риск от лекарствени взаимодействия. При медикаментите с ниска бионаличност (висок first-pass метаболизъм) и висок клирънс има по-голям риск от взаимодействия с други медикаменти, използващи същите метаболитни пътища.

Amlodipine няма клинично значими лекарствени взаимодействия. Сред прочените медикаменти са cimetidine (12), digoxin (13), erythromycin, cyclosporin (14) и atorvastatin. За разлика от него са описани значителни лекарствени взаимодействия със cimetidine (напр. повишаване на бионаличността на медикамента) при verapamil (близо 90% (15)), nifedipine (>60% (16)), felodipine (60% (17)). Взаимодействията с digoxin (повишение на плазмените нива на digoxin) са изключително важни в случаите с diltiazem (18) и verapamil (19). Изразени са взаимодействията на erythromycin с felodipine (20) (повишение на концентрацията на блокера на калциевите канали), а взаимодействията с cyclosporin (повишаване на концентрацията на cyclosporin) са най-значителни при diltiazem (21). Други клинично значими взаимодействия на felodipine са описани за itraconazole (22) и антиепилептици (23), като взаимното влияние между verapamil и simvastatin са също впечатляващи (3.4 пъти повишение на C_{max} (24)). Пример за неблагоприятния ефект на тази комбинация е проучване при пациенти (25-248), приемащи simvastatin (20-80 mg), в което е установен риск от миопатия, най-висок при тези, приемащи и verapamil (0.061% спрямо 0.63%, което е приблизително 10 пъти повече) (25).

Негативните инотропни и хронотропни ефекти на верапамил и дилтиазем са добре познати и могат да доведат до сериозни проблеми, особено когато се комбинират с бета-блокери. За разлика от тях, amlodipine няма негативни инотропни или електрофизиологични ефекти при комбиниране с бета-блокери (26, 27).

Това е само една нищожна част от огромния списък на клинично значимите лекарствени взаимодействия на блокери на калциевите канали с ниска бионаличност, но служи като важно послание, че този списък е много голям и труден за запомняне в ежедневната практика.

Второто предимство на amlodipine е, че той притежава най-продължителният плазмен полуживот (35-50 ч) сред всички широко използвани блокери на калциевите канали (1, табл.1). Резултатът от това е много стабилна плазмена концентрация с много малки флукутации в дозовия интервал (отношение peak-trough концентрация около 1.5 при steady-state (3)). Това причинява много стабилен 24-часов ефект с trough/peak отношение, покриващо напълно изискванията на FDA за разлика от много други медикаменти (28, 29).

Дългият плазмен полуживот е също изключително важен при случаи на случайно пропуснати дози, в които амлодипин демонстрира ефективност най-малко за три дни след последната доза при steady-state (30, 31). Беше демонстрирано, че amlodipine осигурява по-добро терапевтично покритие в случаи на случайно пропус-

Медикамент	% вариабилност		
	AUC	C_{max}	Бионаличност
Amlodipine	22	20	14
Felodipine ER	49	48	55
Verapamil CR	60	58	56
Diltiazem	61	60	43

Табл. 3. Коефициент на вариация в плазмата AUC, C_{max} и бионаличност на amlodipine, felodipine, verapamil и diltiazem.

кане на дозата спрямо nifedipine retard (32), nifedipine GITS (33, 34), felodipine ER (35, 36), diltiazem SR (37) и при ангина спрямо diltiazem (38).

Лошият кърмплайънс или прекъсването на терапията е основен проблем при лечението на хипертонията. Кърмплаянсът с блокерите на калциевите канали е по-добър например от този на бета-блокерите и диуретиците (39, 40, 41), но дори и в групата на калциевите антагонисти съществуват разлики. В голямо проучване на Kubola et al. при повече от 37 000 пациенти по-голяма част от пациентите остават на лечение с amlodipine спрямо isradipine, nicardipine или diltiazem (42). Amlodipine няма неблагоприятни сърдечно-съдови ефекти (табл. 4)

- Негативните инотропни и хронотропни ефекти на верапамил и дилтиазем са добре познати и могат да доведат до сериозни проблеми, особено когато се комбинират с бета-блокери.
- За разлика от тях, amlodipine няма негативни инотропни или електрофизиологични ефекти при комбиниране с бета-блокери.
- Amlodipine е безопасен за употреба при болни със застойна сърдечна недостатъчност!

Приложението на amlodipine при болни с бъбречна недостатъчност е абсолютно безопасно и не се налага корекция на дозата. При хипертензивни болни на хемодиализа и при здрави се отчитат незначителни разлики във фармакокинетиката на амлодипин, поради което не се налага промяна в дозата му при болни дори и с тежко нарушена бъбречна функция (43). Важно е да се отбележи, че медукаментът не е диализибилен.

По отношение на нефропротекцията съществуват редица доказателства за благоприятния ефект на amlodipine.

В експериментални условия се установява, че прилагането на амлодипин ограничава развитието на бъбречната фиброза, забавя гломерулосклерозата и тубулоинтерстициалните промени и натрупването на извънклетъчен матрикс. По този начин се създават условия за предотвратяването на бъбречните промени при диабет (44,45).

Той има ренопротективен ефект при болни с оксалурия, вероятно във връзка с нехемодинамични ефекти, и предпазва епителните тубулни клетки от увреждания и впоследствие от развитие на тубуло-интерстициална фиброза (46).

Хипертонията и хиперурикемията са често странични ефекти при лечение с Циклоспорин А при трансплантирани болни. Амлодипин е подходящ за профилактика на CsA-индуцираната хипертония и хиперурикемия при тези пациенти (47).

Амлодипин подобрява АН, преживяемостта и протеинурията при бъбречна поликистоза в експериментален модел (48).

Медукаментът е ефективен при деца с хронични бъбречни заболявания – като осигурява възможност за оптимална корекция на АН, добре се понася и е подходящ за приложение в извънболничната помощ (49, 50). Трябва да се отбележи, че в Бълга-

	NORVASC	Нифедипин	Дилтиазем	Верапамил
Сърдечна честота	↔	↑	↓	↓
Активност на синусовия възел	↔	↔	↓	↓
Проводимост на AV възела	↔	↔	↓	↓
Контрактилност на миокарда	↔	↔	↓↓	↓↓↓

Табл. 4. Сърдечно-съдови ефекти на amlodipine.

рия медикаментът няма одобрена регистрация за приложение при деца.

Всички описани по-горе фармакокинетични различия между блокерите на калциевите канали имат важно значение за ежедневната клинична практика.

КНИГОПИС

1. Ther Drug Monit 2005;27:44-52
2. Faulkner, JK et al. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *Brit. J Clin Pharmacol* 1986; 22:21-5.
3. Abernethy DR et al. Effects of amlodipine, a long-acting dihydropyridine calcium antagonist in aging hypertension: pharmacodynamics in relation to disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:76-86.
4. Zimmermann T et al. Relevance of gastrointestinal transit times for the pharmacokinetics of calcium channel blockers with extended release characteristics in comparison to amlodipine. *Eur Heart J* 1997;18(abstr. suppl):537.
5. Faulkner JK et al. Absorption of amlodipine unaffected by food. *Drug Res* 1989;39:799-801.
6. Vincent J et al. Grapefruit juice does not alter the pharmacokinetics of amlodipine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:233.
7. Josefsson M et al. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51:189-193.
8. Eibahie N et al. Food and the pharmacokinetics of felodipine. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:299p-300p.
9. Bailey DG et al. Grapefruit juice and drugs. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:91-98.
10. Pentikainen PJ et al. Acute alcohol intake increases the bioavailability of felodipine. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55:148.
11. Landahl S et al. Pharmacokinetics and blood pressure effects of felodipine in elderly hypertensive patients. A comparison with young healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 1988;14:374-383.
12. Burges RA et al. Amlodipine. *Cardiovascular Drug Review* 1990;8:25-44.
13. Schwartz JB. Effects of amlodipine on steady-state digoxin concentrations and renal digoxin clearance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12:1-5.
14. Toupance O et al. Antihypertensive effect of amlodipine and lack of interference with cyclosporine metabolism in renal transplant recipients. *Hypertension* 1994;24:297-300.
15. Smith, MS et al. Influence of cimetidine on verapamil kinetics and dynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:551-554.
16. Schwartz, JB et al. Effect of cimetidine or ranitidine administration on nifedipine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43:673-680.
17. Edgar B et al. Clinical pharmacokinetics of felodipine. A Summary. *Drugs* 1987;34(Suppl.3):16-27.
18. Chaffman M et al. Diltiazem. A Review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1985;29:387-454.
19. Klein, HO et al. Verapamil and Digoxin: Their respective effects on atrial fibrillation and their interaction. *Am J Cardiol* 1982; 50:894-902.
20. Bailey, DG et al. Erythromycin-felodipine interaction: Magnitude, mechanism, and comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol & Ther* 1996;60:25-33.
21. Jones, TE et al. Diltiazem-cyclosporin pharmacokinetic interaction—dose-response relationship. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:499-504.
22. Jalava, K-M et al. Itraconazole greatly increases plasma concentrations and effects of felodipine. *Clin Pharmacol & Ther* 1997;62:410-415.
23. Capewell, S et al. Reduced felodipine bioavailability in patients taking anticonvulsants. *The Lancet* 1988;II:480-482.

24. Kantola, T et al. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol & Ther* 1998;64:177-182.
25. www.zocor.com/ Prescribing information
26. Vetovec, GW et al. Evaluation of the acute hemodynamic and electrophysiologic effects of intravenous amlodipine alone and in combination with a β -blocker in patients with angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(Suppl. A):S29-S33.
27. Santarelli, P et al. Electrophysiologic effects of amlodipine vs. diltiazem in patients with coronary artery disease and beta-blocking therapy. *Cardiovasc Drugs & Ther* 1994;8:653-658.
28. Meredith, PA et al. Amlodipine: Clinical relevance of a unique pharmacokinetic profile. *J of Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(Suppl. A);S6-S8.
29. Zannad, F et al. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens* 1996;9:633-643.
30. Biston P et al. Persistent antihypertensive effect of amlodipine 3 days after discontinuation of therapy: a prospective double blind randomised study. *Am J Hypertens* 1996;9:155A.
31. Cappuccio, FP et al. Effects of amlodipine on urinary sodium excretion, renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide and blood pressure in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1991;5:115-119.
32. Fagundes, VG et al. Observao e cobertura anti-hipertensiva em estudo brasileiro, multicntrico e randomizado de amlodipina ou nifedipina retard em pacientes com hipertenso arterial leve a moderada. *Rev Bras Med* 1998;55:625-636.
33. Ueda, S et al. A comparative assessment of the duration of action of amlodipine and nifedipine GITS in normotensive subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:561-566.
34. Motero, J et al. Long acting calcium channel blockers in hypertension. Amlodipine vs nifedipine GITS comparative study. *Am J Hypertens* 1998;11:69A.
35. Bainbridge, AD et al. A comparative assessment of amlodipine and felodipine ER: pharmacokinetic and pharmacodynamic indices. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:425-430.
36. Smilde, JG. A comparison of amlodipine and felodipine extended release in the treatment of hypertension at steady state and after two missed doses. *Curr Therap Res* 1997;58:141-153.
37. Leenen, FHH et al. Persistence of anti-hypertensive effect after 'missed doses' of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:83-88.
38. Marchand, X et al.  valuation de l'amlodipine dans l'angor d'effort stable. Comparaison avec le diltiazem en termes d'efficacité, de tolérance et de maintien de l'action antisch miqua 24 heures aprus la derniure prise. *Ann. Cardiol Angeiol* 1996;45:74-82.
39. Elliott, WJ. Drug therapy and "dropouts" in a tertiary hypertension clinic. *Am J Hypertens* 1994;7:26A.
40. McCombs, JS et al. The costs of interrupting antihypertensive drug therapy in a medicaid population. *Med Care* 1994;32:214-226.
41. Monane, M et al. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance. *Am J Hypertens* 1997;10:697-704.
42. Kubota, K et al. Vasodilation-related adverse events in diltiazem and dihydropyridine calcium antagonists studied by prescription-event monitoring. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:1-7.
43. Kungys G, *Eur J Clin Pharmacol*. 2003, **59**, 291-5.
44. Bernobich E, *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44: 401-6.
45. *Ma G Kidney Int*. 2004;66:1090-8
46. Toblli JE *Hypertension*. 1999 ;34:854-8.
47. Chanard J, *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18, 2147-53.
48. Kanno Y, *Hypertens Res*. 2002; 25, 939-43
49. von Vigier RO, *J Hum Hypertens*. 2001,15:387-91
50. Rogan JW *Pediatr Nephrol*. 2000;14:1083-7