

ГОЛЕМИ ПРОУЧВАНИЯ С LACIDIPINE

Доц. Добромир Гочев

ВМА, Клиника по кардиология

Lacidipine е калциев антагонист от трета генерация с висока съдова селективност. Той има 24-часова ефективност при еднократен дневен прием.

При много клинични проучвания той показва антихипертензивни и други положителни ефекти, сравними с тези на основните класове сърдечно-съдови медикаменти.

LACIDIPINE И АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРАНИ ПРОУЧВАНИЯ С LACIDIPINE

Антихипертензивната активност и ефикасност на Lacidipine е изследвана в много проучвания, в които са включени хиляди пациенти.

MAGIC STUDY (Minimal Dosing And Gentle Initial Control)

Целта на това проучване е да се оцени оптималната антихипертензивна доза на Lacidipine. Включени са 5073 пациенти от практиките на GP във Великобритания. Дизайнът е направен тахимално близо до ежедневната практика. След 2-седмичен run in период пациентите са разделени на две групи по метода на единична сляпа рандомизация: едната група получава 2 mg Lacidipine, а другата – 4 mg. При необходимост дозата се увеличава с 2 mg през 4 седмици до тахимална доза 6 mg или отказ. Продължителността на проследяване е 14 седмици (2).

РЕЗУЛТАТИ

В ниско- и среднодозовите режими (2 и 4 mg) е постигнат по-добър контрол на диастолно артериално налягане (ДАН) (83.7 mmHg срещу 101.9 mmHg при доза 2 mg; 83.2 mmHg срещу 101.8 mmHg при доза 4 mg).

Наg 1/3 от пациентите остават на 2 mg Lacidipine през цялото време, като 85% от тях имат добър контрол на RR.

В ниско- и среднодозовите режими (2 и 4 mg) има еднаква честота на странични събития.

ДЪЛГОСРОЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

В отворено многоцентрово проучване на C.J. Spieker et al. са включени 2127 пациенти на Lacidipine или плацебо. След 1-годишен период на проследяване е установена средна редукция на артериално налягане (АН) с 20/14 mmHg. Получените резултати демонстрират липса на развитие на толеранс към антихипертензивния ефект на Lacidipine (3).

В друго отворено многоцентрово проучване на P. Tcherdakoff с участието на 2206 пациенти Lacidipine е прилаган в продължение на 12 седмици с начална доза в зависимост от възрастта: 4 mg при възраст под 60 години и 2 mg при възраст над 60 години. След 8 седмично лечение се установява, че е постигнат оптимален контрол на АН при 29% от пациентите на доза 2 mg; в 64.6% - при доза 4 mg и само 6.3% от пациентите са се нуждаели от доза 6 mg. Следователно дозовият режим 2-4 mg е достатъчен при повече от 90% от изследваните пациенти (4).

ПРОУЧВАНИЯ С 24-ЧАСОВО МОНИТОРИРАНЕ НА АН

Потенциалният 24-часов ефект от еднократна доза Lacidipine е изследван в няколко проучвания при хипертоници (5). Получените резултати показват постигане на много добър контрол на АН както в дневния, така и в нощния период (табл. 1).

Брой	Възраст	Доза	Продължителност	Средна промяна на АН (mmHg)			
				дневна		нощна	
				САН	ДАН	САН	ДАН
12	21-75 г.	4-8 мг.	4-8 сегм.	-20	-12	-8	-6
21	18-65 г.	4-6 мг.	6 сегм.	-17	-16	-16	-11
11		4-8 мг.	4-8 сегм.	-31	-21	-14	-10
11	71-85 г.	2-4 мг.	4 сегм.	-35	-14	-31	-12

Табл. 1.

Lacidipine има постоянен 24-часов антихипертензивен ефект, включително и в периодите след събуждане от сън. Не се регистрират също така епизоди на ортостатизъм по време на лечението.

Т/Р съотношение – представлява отношението между най-малката редукция на АН в края на дозовия интервал (trough) и най-голямото понижаване на АН след приема на медикамента (peak). Т/Р трябва да бъде над 50%, за да се приеме, че еднократният дневен прием е достатъчен за 24-часов контрол на АН. Изследванията, които са направени с Lacidipine, показват, че той покрива напълно тези изисквания дори в доза 1 мг/24 часа. В среднодозовите режими (2 и 4 мг/24 часа) Lacidipine има Т/Р отношение над 70% както за систолното, така и за диастолното АН (2).

СРАВНИТЕЛНИ ПРОУЧВАНИЯ

С ДРУГИ АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ МЕДИКАМЕНТИ

Провеждани са сравнителни проучвания с други калциеви антагонисти, диуретици и бета-блокери (табл. 2).

Автори	дизайн прог. (м)	медикаменти	брой пац.	доза (мг/ден)	ср.↓ на RR	отговор %
Сравнения с ССВ						
Galderisi et al.	Sb 1 мес.	Lacidipine	26	4	17/13*	65
		Isradipine-SR	26	5	17/14*	65
Lau and Chang	Db 1,5 мес.	Lacidipine	30	4→6	19/13*	70
		Amlodipine	31	5→10	22/12*	76
Leonetti	Db 5 мес.	Lacidipine	220	4→6	18/14*	74
		Nifedipin-SR	215	20→40	21/17*	83
Сравнения с Диуретици						
Chiariello et al.	Db 5 мес.	Lacidipine	180	4→6	20/15*	91
		HCTZ	182	25→50	22/15*	87
Salako et al.	Db 3 мес.	Lacidipine	24	4→6	11/14**	79
		HCTZ	17	25→50	23/13* *	82
Сравнения с ВВ						
UK Lacidipine	Db 5 мес.	Lacidipine	221	4→6	15/12	NR
Study Group		Atenolol	231	50→100	17/14	NR

Табл. 2

Получените резултати показват, че Lacidipine е поне толкова ефективен, колкото другите сравнявани медикаменти. Изключение прави проучването UK Lacidipine Study Group, където Lacidipine и Atenolol не достигат достоверно понижаване на АН в сравнение с изходните стойности (6).

Едно сравнително голямо проучване е CRHIS (Cardiovascular Risk in Hypertension Study). То е отворено многоцентрово паралелно групово проучване при 1229 пациенти със средна и тежка АХ. Lacidipine, 4-6 мг/ден, се сравнява с Atenolol, 50-100 мг/ден; Enalapril, 10-20 мг/ден, и фиксирана комбинация от HCTZ, 25-50/ден + Amiloride, 2.5-5 мг/ден. Монотерапията с Lacidipine постига добър контрол на АН в около 80% от пациентите и достига статистическа достоверност в сравнение с Enalapril ($p<0.05$) и комбинацията HCTZ+ Amiloride ($p<0.01$). Само при 14% от пациентите с Lacidipine се налага комбинация с друг антихипертензивен медикамент за разлика от другите групи, където този процент е над 25 (7).

ПРОУЧВАНИЯ В КОМБИНАЦИЯ С ДРУГИ АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ МЕДИКАМЕНТИ

В проучване на D. Lyons et al. се оценява комбинацията Lacidipine, 4 mg + Atenolol, 100 mg дневно, в сравнение с монотерапията с двата медикамента. Получените резултати показват по-добър контрол на АН при пациентите с комбинирана терапия за разлика от тези с монотерапия. Авторите правят извода, че комбинацията Lacidipine и Atenolol е ефективна и рационална при пациенти, които не отговарят на монотерапия (8).

Друго проучване на B. Costa et al. сравнява комбинацията Lacidipine, 4 mg, и Lisinopril, 20 mg. Резултатите показват, че комбинацията води до по-голяма редукция като на САН, така и на ДАН (САН е понижено с 11.9 ± 13 mmHg с Lisinopril; 17.7 ± 12 mmHg с Lacidipine и 25.6 ± 11 mmHg с комбинацията от двата медикамента). Заключение е, че комбинацията между Lacidipine и ACE-инхибитор има адитивни ефекти при артериалната хипертония (9).

ПРОУЧВАНИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ (НАД 60 ГОДИНИ) С АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

В табл. 3 са представени обобщените данни от няколко проучвания за приложение на Lacidipine при възрастни пациенти. Като цяло Lacidipine е поне толкова ефективен, както и другите срвнявани медикаменти. Изключение прави проучването на Wing et al., в което при изолирана систолна хипертония комбинацията Lacidipine + HCTZ не е понижала сигнификантно нощното АН в сравнение с плацебо (6).

Автори	дизайн прог. (м)	медикаменти	брой пац.	гоза (мг 1хден)	ср.↓ на RR	отговор %
Пациенти със средна и тежка АХ						
Guedon et al.	Db 2 мес.	Lacidipine	93	2 → 4	25/15	76
		Nitrendipin	82	10 → 20	18/13	69
		Enalapril	91	10 → 20	22/15	79
Leonetti et al.	Db 6 мес.	Lacidipine	208	2 → 4	29/14	78
		Amlodipine	200	5 → 10	30/15	80
		Lercanidipine	420	10 → 20	30/14	80
Пациенти с изолирана САХ						
Mallaco et al.	Sb 32 мес.	Lacidipine	942	4 → 6	36/8	NR
		CLT	940	12.5	35/7	NR
Wing et al.	Db 1 мес.	Lacidipine	19	2 → 4	5/3	35
		HCTZ	19	25 → 50	7/1	44
		Lac+HCTZ	19	2+25 → 2+50	12/3*	41

Табл. 3.

SHELL STUDY (Systolic Hypertension in the Elderly Lacidipine Long Term Study)

Целта е да се сравни ефикасността и толерантността на Lacidipine, сравнен с

Chlortalidon при възрастни пациенти с изолирана систолна хипертония. Включени са 1882 пациенти с АХ >160/95 mmHg да получаваат Lacidipine, 4-6 мг/ден, или Chlortalidon, 12.5-25 мг/ден, като при липса на ефект е добавян Fosinopril, 10 мг/ден. Срокът на проследяване е 5 години. Първичната цел е оценка на болестност и смъртност при този профил на пациенти (10).

Резултати

И с двата медикамента е постигнат добър контрол на АН, като след 12-месечно лечение е постигната сигнификантна редукция на САН (при лечение с Lacidipine от 179±11 mmHg до 148±11 mmHg; в групата с Chlortalidon от 180±11 mmHg до 144±13 mmHg). Не се установява достоверна разлика по отношение на сърдечно-съдовата болестност и смъртност в двете групи.

На базата на изброения дотук голям клиничен материал могат да се направят следните изводи за ефектите на Lacidipine при АХ:

1. Ефективната доза на Lacidipine при лечение на АХ е в граници 2-6 мг.
2. Еднократна доза 2-6 мг има траен антихипертензивен 24-часов ефект с Т:Р съотношение над 70% за САН и ДАН.
3. При голям брой пациенти е налице добър контрол на АН при еднократна доза от 2 мг.

ЕФЕКТИ НА LACIDIPINE ПРИ ФИЗИЧЕСКО ОБРЕМЕНЯВАНЕ

В отворено, плацебо-контролирано проучване М.Е. Heber et al. включват пациенти със средна и тежка АХ на възраст 21-75 години (11). Извършен е изходен тахима-лен ВЕТ, който е повторен след 4-8 седмично лечение с Lacidipine в доза 4-8 мг. Получените резултати показват, че Lacidipine има добър антихипертензивен ефект по време на физическо обременяване (понижение на САН и ДАН с 23/14 mmHg; p=0.05). От друга страна не се установява съществено повлияване на сърдечната честота в сравнение с плацебо.

ПРОФИЛ НА ТОЛЕРАНТНОСТ

От проведен ретроспективен анализ на 50 проучвания с Lacidipine, 2-6 мг дневна доза, при 16 590 пациенти в продължение на 12-26 седмици се установява относително нисък процент на странични прояви (основно главоболие 7.8%; зачервяване 5.3%; оток около глезените 4.6% и др.). Тези прояви са свързани главно с вазодилаторните ефекти на медикамента (6).

ИМА ЛИ LACIDIPINE АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧНИ ЕФЕКТИ?

Калциевите йони играят важна роля в много процеси, свързани с патогенезата на атеросклерозата. Повишеният инфлукс на Ca²⁺ води до патологични промени на поне две ключови места – ендотелно увреждане в резултат на дисбаланс между NO и ендотелина; на второ място стимулиране на пролиферацията и миграцията на ГМК. Всичко това води до неинтимална пролиферация и атеросклероза.

ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) е едно от най-големите проучвания за оценка ролята на КА в забавянето на атеросклеротичния процес. То е и първото проучване, което сравнява ефектите на Lacidipine и Atenolol върху атеросклерозата при пациенти с АХ (6). Проучването е многоцентрово, двойно-сляпо, рандомизирано.

Оценката се извършва чрез ехографско изследване на каротидната артерия на нива общ ствол и бифуркация.

Първична цел: средна промяна в дебелината интима/медия (IMT) на каротид-

ната артерия – обща и бифуркация (СС и СВ) като индекс на атеросклеротичната прогресия (СВМтах)

Вторични цели: увеличение/намаление на броя на плаките (местна ИМТ ≥ 1.3 мм); фатални и нефатални СС-събития; обща смъртност.

Включени са общо 2334 пациенти – 1177 на Lacidipine, 4-6 мг/ден, и 1157 пациенти на Atenolol, 50-100 мг/ден. След отпадане на различен брой на отделните етапи се образуват две групи за анализи: ИТТ (intention-to-treat) група, при която е направено изходно и поне едно проследяващо ехографско изследване – съответно 1023 и 1022 души; група Completers – всички завършили успешно 4-годишния срок на проследяване – съответно 755 и 764 пациенти.

Резултати

Установен е сигнификантен ефект ($p < 0.0001$) на Lacidipine в сравнение с Atenolol с разлика в СВМтах прогресията от -0.0227 мм (в ИТТ-групата) и -0.0281 мм (в групата Completers). ИМТ прогресията е била 0.0145 мм/година в рамото с Atenolol и 0.0087 мм/година в рамото с Lacidipine (в групата Completers; 40% редукция; $p = 0.0073$).

Пациентите с регресия на плаките са сигнификантно повече (19.8% срещу 15.7%), а тези с прогресия на плаките – по-малко (25.9% срещу 29.0%) в рамото с Lacidipine. Няма сигнификантна разлика между двата режима на лечение по отношение на смъртността и сърдечно-съдовите събития, независимо че се наблюдава тенденция в полза на Lacidipine.

Редукцията на АН е идентична в двете рамена ($-21.8/-15.5$ mmHg срещу $-21.6/-15.6$ mmHg). Амбулаторното 24-часово мониториране на АН показва по-добър контрол в рамото с Atenolol в сравнение с Lacidipine ($-10.3/-8.7$ mmHg срещу $-6.8/-4.9$ mmHg; $p < 0.001$)

ИЗВОДИ

Lacidipine намалява каротидната ИМТ прогресия и броя на атеросклеротичните плаки. Тези ефекти са независими от антихипертензивната му активност и са индикатор за антиатеросклеротичен потенциал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Lacidipine е ефективен, добре толериран калциев антагонист за лечение на широк кръг сърдечно-съдови заболявания.

Установена е ниска честота на странични ефекти, особено в средно-дозовите режими 2-4 мг/24 часа. Има потенциални антиатеросклеротични ефекти както някои други медикаменти от този клас.

КНИГОПИС

1. Zanchetti A. Lacidipine. The Monograph. Adis Int.1997
2. Meredith PA. J Cardiovasc. Pharm. 1997
3. Spieker C. J. Cardiovasc. Pharm. 1995;25;Suppl.3;S23-S26
4. Tcherdakoff P. Cardiovasc. Pharm.1995;25;Suppl.3;S27-S32
5. Paletini P. et al. J Hypertension. 1991;9;Suppl.3;S61-S66
6. Zanchetti A. et al. Circulation; 2002;106;2422-27
7. Grepaldi G. JAMA. 1994;(Suppl.2);38-43
8. Lyons D. et al. Br. J. Clin. Pharmac.1994;37;45-51
9. Costa B. et al. Monduzi Ed. 1996;29-33
10. Malacco E. et al. Blood Press. 2003;12;160-7
11. Heber ME et al. Am. J. Card. 1990;66;1228-32