

## Od Redaktora działu

**Dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak**

I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie  
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

„Never frighten your patients”

„Nie straszcie swoich pacjentów”

Sir George Pickering

**P**rzeгляд działań niepożądanych antagonistów wapnia, pióra prof. Jerzego Głuszka i dr Katarzyny Pawlaczyk, to już drugie, kompleksowe opracowanie działań niepożądanych określonej grupy leków kardiologicznych w naszym nowym dziale „Działania niepożądane leków w codziennej praktyce”, publikowanym na łamach czasopisma „Choroby Serca i Naczyń”.

Antagoniści wapnia to szczególna grupa leków, która wielu lekarzom kojarzy się właśnie z groźnymi działaniami niepożądanymi krótkodziałających preparatów nifedipiny, o wiele bardziej przychylnie traktowana przez hipertensjologów niż kardiologów zajmujących się leczeniem choroby wieńcowej i niewydolności serca. Współcześnie stosowane preparaty antagonistów wapnia są jednak znacznie bezpieczniejsze od nieszczęsnej krótkodziałającej nifedipiny i stąd też pozwalam sobie jako motto tego krótkiego komentarza przytoczyć słowa Sir George’a Pickeringa.

A jak to było naprawdę z nifedipiną? Czy zastrzeżenia dotyczyły tylko tego antagonisty wapnia? Przypomnijmy sobie te historyczne doświadczenia, rzucające do dzisiaj, zapewne nie do końca uzasadniony, cień na tę grupę leków. Początkowo obiecujące próby stosowania antagoni-

stów wapnia w ostrym zawale serca, w którym miały ograniczać obszar martwicy i niedokrwienia oraz poprawiać wskaźniki hemodynamiczne, okazały się całkowicie chybione w praktyce klinicznej. U chorych otrzymujących te leki w ostrej fazie świeżego zawału serca częściej występowały istotne objawy niewydolności lewokomorowej. W obserwacji odległej leki te zwiększały śmiertelność chorych. Potwierdziły to między innymi badania: *Nifedipine Anglo-Myocardial Infarction Study (NAMIS)*, *Norwegian Nifedipine Multicenter Trial* i *Trial of Early Nifedipine in acute myocardial infarction (TRENT)*.

Szczególnie niebezpieczne okazało się stosowanie antagonistów wapnia w niestabilnej postaci choroby wieńcowej oraz u pacjentów bezpośrednio po zawale serca. W tych właśnie przypadkach ewentualna odruchowa tachykardia lub wzrost aktywności układu współczulnego pod wpływem zastosowania antagonistów wapnia może doprowadzić do fatalnych skutków [1].

Wielokrotnie wykazano wzrost śmiertelności lub ryzyka istotnych incydentów wieńcowych w powyższych sytuacjach klinicznych w przypadku stosowania krótkodziałających preparatów nifedipiny. Dowiodły tego między innymi badania: *Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT)*, *Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT)* oraz *SPRINT II*.

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu HINT określano korzyść ze stosowania nifedipiny bądź metoprololu lub obu leków na raz. Randomizację chorych przerwano, gdy okazało się, że śmiertelność w grupie

### Adres do korespondencji:

dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak  
I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: (0 22) 599 19 58, faks: (0 22) 599 19 57  
e-mail: krzysztof.filipiak@amwaw.edu.pl

leczonej nifedipiną była średnio 2-krotnie większa niż w grupie kontrolnej (względny współczynnik ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego w ciągu 48 godzin od włączenia leku oszacowano na 2,0, przy przedziale ufności 1,1–3,6, 95% CI).

Badanie SPRINT przeprowadzono, by określić, czy podawanie nifedipiny między 7. a 21. dniem po zawale serca będzie się wiązać z korzyściami odnośnie do zachorowalności i śmiertelności w rok po badaniu. Badanie SPRINT II przeprowadzono według podobnego protokołu, testując większą dawkę nifedipiny, podawaną wcześniej oraz u bardziej obciążonych pacjentów. Badanie przerwano, gdy okazało się, że w grupie przyjmującej nifedipinę zanotowano 43 zgony, w porównaniu z 29 zgonami w grupie placebo. Większość przypadków śmiertelnych wystąpiła w grupie leczonej aktywnie w ciągu 6 dni od wdrożenia leku.

W przeprowadzonym w 1994 roku badaniu *The Multi-centre Isradipine/Diuretic Atherosclerosis Study* (MIDAS), mającym na celu wyłącznie ocenę wpływu antagonistów wapnia na rozwój blaszek miażdżycowych, wskazano większe ryzyko istotnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie leczonej isradipiną niż w grupie otrzymującej lek moczopędny (2 razy więcej zdarzeń wieńcowych w grupie leczonej isradipiną, chociaż nie osiągnięto powszechnie akceptowanego poziomu istotności statystycznej,  $p = 0,07$ ); ponadto liczba hospitalizacji z powodu bólu wieńcowego była 4-krotnie wyższa w grupie leczonej isradipiną ( $p < 0,05$ ). Również w badaniu INTACT, opublikowanym w 1990 roku, mimo że nie oceniano tam wpływu nifedipiny na śmiertelność, odnotowano 12 zgonów w grupie leczonej aktywnie i 2 zgony w grupie placebo.

W 1995 roku pilotażowe badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, w którym pacjentom po operacji wymiany zastawek serca podawano nimodipinę, zakończono, gdy okazało się, że spośród 149 randomizowanych do badania pacjentów w 75-osobowej grupie aktywnie leczonej odnotowano 8 zgonów, a w 74-osobowej grupie placebo tylko 1. Badanie to zresztą przyczyniło się do oskarżenia nimodipiny o zwiększanie ryzyka krwawień i prób ekstrapolacji tych oskarżeń względem innych leków z tej grupy.

Powyższe dowody kliniczne na niekorzystne działanie niektórych antagonistów wapnia w stabilnej chorobie wieńcowej spowodowały istotne poczucie zagrożenia ze strony tej grupy leków. Stan taki osiągnął swój szczyt

w 1995 roku, gdy jedna z najbardziej wpływowych amerykańskich organizacji konsumenckich — *Public Citizen* — oficjalnie zażądała od amerykańskiej agencji rejestracji środków żywności i leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydania specjalnych ostrzeżeń o możliwych efektach działań niepożądanych w stosunku do wszystkich dostępnych w Stanach Zjednoczonych preparatów antagonistów wapnia.

W odpowiedzi na ten i inne apele, FDA w 1996 roku ostrzegła przed stosowaniem preparatów tradycyjnej nifedipiny, uwzględniając jednak wyniki wszystkich dostępnych badań i obserwacji, nie podzieliła zdania co do niebezpieczeństwa stosowania innych antagonistów wapnia.

Zaczęły się również pojawiać niekorzystne opinie o pochodnych dihydropirydyny o dłuższym niż nifedipina okresie półtrwania. W 1998 roku doniesiono o przerwaniu badania *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes trial* (ABCD) w podgrupie leczonej nisoldipiną, gdy okazało się, że w tej grupie ryzyko nagłego zgonu sercowego i/lub zawału serca było większe niż w grupie leczonej enalapremem. Wprawdzie badanie to dotyczyło szczególnej grupy pacjentów — z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, dostarczyło jednak nowych argumentów krytykom wieńcowego bezpieczeństwa zbyt krótkodziałających pochodnych dihydropirydyny.

Warto jednak nadmienić, że choć negatywne opinie na temat krótkodziałających antagonistów wapnia generalnie zaakceptowano po ukazaniu się pierwszych prac grupy Furberga i Psaty'ego, o czym wspominają w swoim przeglądzie autorzy, istnieją również inne retrospektywne obserwacje, przeprowadzone na dużych populacjach chorych, niepotwierdzające niekorzystnych działań tej grupy leków [2, 3]. Analiza dużego badania *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) pod kątem ryzyka zdarzeń sercowych wśród pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową leczonych preparatami antagonistów wapnia nie wykazała takiej zależności podczas długotrwałej terapii diltiazemem, werapamilem czy nifedipiną.

Dla bezpieczeństwa leczenia pochodnymi dihydropirydyny istotny wydaje się nie tylko rodzaj substancji farmakologicznej (nifedipina), jej profil farmakokinetyczny (nifedipina w postaci preparatu krótkodziałającego), ale i stosowana dawka. W większości niekorzystnych dla nifedipiny metaanaliz stwierdzano zależny od dawki efekt wzrostu ryzyka. W żadnym z badań klinicznych ani dostępnych analiz retrospektywnych nie wykazano związku pomiędzy wzrostem śmiertelności a stosowaniem ma-

łych dawek, nawet krótkodziałającej nifedipiny. Dla potwierdzenia tej zależności warto przytoczyć też badania Reichera-Reissa i wsp. z izraelskiej grupy badawczej *Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial* (SPRINT), opublikowane w 1998 roku, w których wykazano brak wzrostu zachorowalności i śmiertelności wśród pacjentów po zawale serca leczonych przez rok krótkodziałającą nifedipiną (10 mg trzy razy dziennie) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [4].

Oznacza to, że niekorzystne działanie krótkodziałającej nifedipiny wykazane w niektórych programach klinicznych i potwierdzone metaanalizami grupy Furberga i Psaty'ego nie może być w prosty sposób ekstrapolowane na inne leki tej grupy, a być może nawet nie powinno wpływać na naszą ocenę nowszych postaci technologicznych tego leku (nifedipina o przedłużonym uwalnianiu). Metaanalizy zawężone do bezpieczeństwa terapii nifedipiną GITS i amlodipiną nie wskazują na zwiększoną liczbę zgonów z przyczyn sercowych, a ryzyko zawału serca podczas terapii tymi przedstawicielami antagonistów wapnia wydaje się nie różnić od terapii diuretykami czy  $\beta$ -adrenolitykami [5]. Jakkolwiek nie formułuje się powyższych obaw w stosunku do nowych, długodziałających preparatów antagonistów wapnia (amlodipina, lacidipina), ich stosowanie w stabilnej chorobie wieńcowej wymaga nadal pewnej ostrożności. Jeszcze bardziej ostrożni powinniśmy być w przypadku grupy średnio- i długodziałających pochodnych dihydropirydyny (nikardipina, nisoldipina, isradipina, nitrendipina). Ogłoszone w 2005 roku prospektywne badanie ACTION (*A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS*), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w którym 7665 osób ze stabilną chorobą wieńcową, leczonych optymalnie, randomizowano do grupy przyjmującej nifedipinę GITS (postać o spowolnionym uwalnianiu, podawana raz dziennie, pod względem farmakokinetycznym podobna do preparatów III generacji) lub grupy przyjmującej placebo, również nie przyniosło jednoznacznych odpowiedzi [6]. Wprawdzie

śmiertelność całkowita nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy oboma ramionami badania w ciągu około 5 lat obserwacji — w grupie 3825 pacjentów przydzielonych losowo do przyjmowania nifedipiny GITS zmarło 310 osób, a w grupie 3840 pacjentów przydzielonych do przyjmowania placebo — 291 osób (nieistotny statystycznie 7-procentowy wzrost względnego ryzyka zgonu w grupie nifedipiny GITS w stosunku do grupy placebo). Obserwowano również nieistotny statystycznie 4-procentowy wzrost ryzyka zawału serca na niekorzyść nifedipiny GITS.

Podsumowując powyższe rozważania, warto zacytować opinię Opiego i Messerliego, sformułowaną w 1995 roku po dyskusji nad bezpieczeństwem stosowania antagonistów wapnia w stabilnej chorobie wieńcowej, która nie straciła na aktualności. Stwierdzili oni na łamach pisma *Circulation*: „Preparatem oskarżonym jest nifedipina krótkodziałająca, zeznania składane przeciwko innym antagonistom wapnia są niewystarczające”.

Implikacje dla lekarzy praktyków powinny być zatem następujące: stosując antagonistów wapnia i myśląc o ich potencjalnych działaniach niepożądanych, należy sięgać po preparaty długodziałające. Dla przypomnienia zaprezentujemy jeszcze raz klasyfikację antagonistów wapnia, najszerzej dzisiaj propagowaną przez farmakologów klinicznych [7].

Klasyfikacja ta, ostatecznie sformułowana w 1996 roku przez Toyooka i Naylora, wyodrębnia spośród dostępnych antagonistów wapnia 3 generacje tych związków [8]. Podział ten należy uznać za najpełniejszy i najbardziej optymalny z powodu uwzględnienia nie tylko cech farmakodynamicznych antagonistów wapnia (właściwości wynikające z budowy chemicznej), ale i farmakokinetycznych (postać technologiczna leku). Niezależnie od podziału na generacje, wyróżnia się w tej klasyfikacji podtypy generacji A (postacie niezmodyfikowane leku) lub B (zmodyfikowane postacie technologiczne leku). Wydaje się, że obecnie powinno się zalecać przede wszystkim leki najnowszych generacji. Jeżeli sięgamy po leki starsze (starsze generacje), powinny to być preparaty grupy B (tab. 1).

Tabela 1. Podział antagonistów wapnia na generacje i grupy

Generacja antagonistów wapnia	Szczególne właściwości generacji i grup	Przykłady preparatów
I	Grupa A: preparaty antagonistów wapnia o natychmiastowym uwalnianiu ( <i>instant-release</i> )	nifedipina nikardipina isradipina diltiazem werapamil
	Grupa B: antagoniści wapnia klasyfikowani w I generacji, w nowych postaciach technologicznych (preparaty o przedłużonym uwalnianiu)	nifedipina GITS diltiazem SR werapamil SR
II	Grupa A: substancje niemodyfikowane	felodipina
	Grupa B: substancje II generacji o ulepszonym technologicznie profilu farmakokinetycznym w porównaniu z I generacją, wysoce naczynioselektywne	felodipina ER
III	Grupa A: preparaty długodziałające, o małych fluktuacjach stężeń w stanie równowagi	amlodipina lacidipina
	Grupa B: preparaty III generacji modyfikowane technologicznie — aktualnie niedostępne na rynkach farmaceutycznych	

## PIŚMIENNICTWO

- Opolski G., Filipiak K.J., Rewerski W. Choroba niedokrwienności serca. W: Antagoniści wapnia. Sznajderman M., Rewerski W. (red.). PZWL, Warszawa 2000; 78–108.
- Braun S., Boyko V., Behar S. i wsp. Calcium antagonists and mortality in patients with coronary artery disease: A cohort study of 11 575 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 7–11.
- Pahor M., Guralnik J.M., Corti M.C. i wsp. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1995; 43: 1191–1197.
- Reicher-Reiss H., Behar S., Boyko V. i wsp. Long-term mortality follow-up of hospital survivors of a myocardial infarction randomized to nifedipine in the SPRINT study. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1998; 12: 171–176.
- Kloner R.A., Vetovec G.W., Materson B.J. i wsp. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 163–169.
- Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. i wsp. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9437): 849–857.
- Filipiak K.J., Rewerski W., Siembab D. Właściwości farmakologiczne antagonistów wapnia. W: Antagoniści wapnia. Sznajderman M., Rewerski W. (red.). PZWL, Warszawa 2000; 54–77.
- Toyo-oka T., Naylor W.G. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press.* 1996; 5: 206–208.