

# NAFTIDROFURYL – защo и как за лечение на периферна артериална болест

Чл.-кор. проф. Мила Власковска

*Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет,  
Медицински университет, София*

Периферната артериална болест (ПАБ) е заболяване, при което е влошено кръвоснабдяването в крайниците (най-често в подбедрицата и ходилото) вследствие на атеросклеротични изменения на феморалната и/или поплитеалната и тибиялната артерия. Атеросклеротичните плаки и калцификации стесняват лумена на артерията, което води до инсуфициентно кръвоснабдяване на съответната група мускули, особено при увеличена кислородна консумация, която настъпва при засилена мускулна активност (физически усилия). Най-честият симптом на ПАБ е появата на болка в мускулите на подбедрицата при ходене, която се облекчава при почивка описано като claudicatio intermittens (intermittent claudication, ИК). Болката се дължи на настъпилата критична исхемия в тъкните на долния крайник/крайници. ПАБ може да бъде патогномоничен маркер на кардиоваскуларни смущения, дори ако протича безсимптомно. Независимо от това, че основните симптоми на ПАБ са подобни на симптомите при болестта на Buerger или болестта на Raynaud, трите заболявания имат различни патогенетични механизми.

Многобройни клинични проучвания, сред които най-обширно и авторитетно е проучването TASC II,<sup>1</sup> показват, че от ПАБ страдат 3% до 10% от хората, като честотата на заболяването нараства с възрастта и при лицата над 70-годишна възраст става 15% до 20%. Рискът е значително по-голям при лица, страдащи от захарен диабет, коронарна съдова болест, пушачи и при адинамичен начин на живот. Коефициентът на нарастване на честотата на ИК инциденти (спрямо плацебо) е 2.6 при захарен диабет, 1.2 за всеки 40 mg/dL общ холестерол над нормалните нива, 1.4 за всеки 10 изпушени цигари дневно, 1.5 при лека степен на артериална хипертония (АХ) и 2.2 при умерена АХ.<sup>2</sup> Същите автори намират, че рискът от ПАБ нараства прогресивно, като при възраст 40–49 години е 0.9%, при възраст 50–59 години е 2.5%, при възраст 60–69 години е 4.7% и над 70 години е 14.5%. Някои атерогенни, инфламаторни и тромбозогенни рискови фактори са преваляващи при черноко-

жи пациенти от испански произход в сравнение с бели пациенти от испански произход. Съобщават се данни за генетична предиспозиция на чернокожите индивиди към ПАБ.<sup>3</sup> Данни от пациенти, проследени в течение на 5 години в рамките на проучването Edinburgh artery study, показват, че рискът от ПАБ се увеличава с 35% за всеки 0.7 g/L нарастване на нивото на плазмения фибриноген. Обширен мета-анализ на данни от лабораторни изследвания на пациенти с ПАБ показва, че при 30% до 40% от тях има покачени плазмени нива на хомоцистеин, което се среща само при 3% до 4% от здравите лица. Диагноза ПАБ се поставя въз основа на анамнестичните данни клиничното изследване (данни за периферна исхемия), предимно-тест и стойности под 0.90 на ankle/brachial Index (ABI). ABI представлява отношението на стойностите на систолното артериално налягане при покой и след натоварване в а. brachialis, а. tibialis posterior и а. dorsalis pedis. За изчислението двете най-високи стойности от четири измервания на систолното налягане в областта на лакета и ходилото се делят на най-високата стойност на систолното налягане от две измервания в областта на мишницата. Нормалните стойности са 1.0–1.3. Приема се, че стойности на ABI под 0.9 имат 95% чувствителност и 100% специфичност по отношение на диагнозата ПАБ.<sup>2</sup> За верифициране и квантифициране на степента на съдовите увреждания при ПАБ се използват различни инструментални изследвания: сегментална обемна и пресионна плетизмография, компютърна ангиотомография, дуплекс ултрасонография, ядрено-магнитно-резонансна и контрастна ангиография.

Лечението на ПАБ изисква активното участие на пациента. Съгласно последните препоръки на National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) в алгоритъма за лечение на ПАБ се включват следните мерки: (i) спиране на пушенето на цигари, (ii) диета, нормализиране на телесното тегло, физическа активност, (iii) нормализиране на липидния статус, статини, (iv) профилактика, диагноза и лечение на захарния диабет, (v) профилактика, диагноза и лечение на АХ, (vi)

медикаментозна терапия с вазодилатиращи и анти-тромботични лекарства, (vii) хирургични интервенции.<sup>4</sup> При всички пациенти с ПАБ медикаментозната терапия трябва да бъде комплексна и да включва вазодилатиращи и антитромботични лекарства. NICE препоръчва медикаментозната терапия да започва с лекарства, които са с най-добър показател *цена/ефект*.<sup>5</sup> Терапевтичният лист от периферни вазодилатиращи средства включва Cilostazol (перорален инхибитор на фосфодиестераза III с директно вазодилатиращо действие), Pentoxifylline (перорален метилксантинов аналог с вазодилатиращ ефект), Inositol nicotinate (перорален вазодилататор, потискащ освобождаването на никотинова киселина), Naftidrofuryl oxalate (перорален специфичен блокатор на 5-HT<sub>2</sub> рецепторите с периферен вазодилатиращ ефект). По данни от маркетингово проучване, проведено във Великобритания, въз основа на съотношението цена/ефект в низходящ ред тези лекарствени продукти се подреждат така: Naftidrofuryl oxalate, Pentoxifylline, Cilostazol, Inositol nicotinate.

Naftidrofuryl oxalate (Praxilene, Dusodryl) е разрешен за употреба от 1968 година в европейските страни и не е разрешен за употреба в САЩ. Терапевтичните показания за употреба са: (i) симптоматично лечение на claudicatio intermittens при пациенти с ПАБ, (ii) симптоматично лечение на хроничен когнитивен и сензорен дефицит при възрастни индивиди. Не се препоръчва приложението на лекарствения продукт при геменни състояния с друга етиология, вкл. болест на Алцхаймер, (iii) адювантна терапия при пациенти с болест на Raynaud. Този лекарствен продукт не е показан за лечение на АХ.

Naftidrofuryl oxalate (Dusodryl) се предлага като таблетка Naftidrofuryl hydrogen oxalate, 200 mg за перорално приложение. Предписаната доза Naftidrofuryl oxalate се приема по време на хранене, като таблетката трябва винаги да се поглъща с голямо количество течности. Обичайната дозировка е 3 пъти дневно по 1 таблетка 200 mg, което е еквивалентно на 600 mg дневно.

Абсолютните противопоказания за лечение с Naftidrofuryl са (i) свръхчувствителност към Naftidrofuryl oxalate или някое от помощните вещества, (ii) хипероксалатурия, (iii) данни за рецидивираща калций/оксалат ренална калкулоза.

Приемането на лекарствения продукт може да промени състава на урината и да засили склонността за образуване на калциево-оксалатни камъни в бъбреците. Трябва да се има предвид, че съдържанието на оксалат в една таблетка Naftidrofuryl oxalate е 38 mg. Поради съдържанието на лактоза в таблетките Naftidrofuryl oxalate е противопоказан за употреба при лица с конгенитална галактоземия, глюкоза/галакто-

за малабсорбционен синдром или лактазен дефицит. Употребата на Naftidrofuryl oxalate не се препоръчва през време на бременност или кърмене.

### Нежелани лекарствени реакции (НР)

Честотата на НР варира в диапазона нечести - редки - много редки - неизвестна честота. Конкретните НР са следните: от страна на СЧТ редки са диария, гадене, повръщане, епигастрална болка; с неизвестна честота са локален езофагит (при прием на таблетката без или с малко количество течности); от страна на отделителната система много рядко се развива калциево-оксалатна калкулоза; от страна на хепатобилиарната система редки нежелани реакции са увреждания на черния дроб; от страна на кожата и подкожните тъкани редки са кожните обриви.

Фармакокинетика и фармакодинамика: Naftidrofuryl oxalate се абсорбира бързо в СЧТ като максималните плазмени концентрации е достигат за 3-4 часа след приема, като преминава през кръвно-мозъчната бариера. Свързването на Naftidrofuryl с плазмените протеини е 80%. Биотрансформацията на Naftidrofuryl oxalate се извършва в черния дроб, като основните метаболитни продукти се получават чрез хидролиза. Над 80% от метаболитните продукти на Naftidrofuryl oxalate се елиминират чрез урината, като времето на елиминационен полуживот е около 1 час.

Naftidrofuryl oxalate е селективен блокатор на васкуларните и тромбоцитните 5-HT<sub>2</sub> рецептори. По този механизъм Naftidrofuryl предизвиква вазодилатация, съпътствана с антиагрегантен ефект. Наред с благоприятния ефект при ИК, Naftidrofuryl oxalate намалява интензитета и честотата на епизодите с болка при физическо усилие, което води до повишаване на ежедневната физическа активност и подобряване на качеството на живот на пациентите.

Лекарственият продукт Naftidrofuryl oxalate е разрешен за употреба в Р. България след 2002 година под формата на 200 mg таблетки за перорално приложение.

*В статията са използвани данни от кратката характеристика на продукта.*

### Литература

1. Norgen et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 45, S5-S67, 2007.
2. Aslam et al. Peripheral arterial disease: Current perspectives and new trends in management. *Southern Med J* 2009; 102, 1141-1149.
3. Fowkes et al. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) and nitric oxide synthase (eNOS) genes and risk of peripheral arterial disease and coronary heart disease: Edinburgh artery study. *Atherosclerosis* 2000; 150, 179-185.
4. NICE Press Release, Lower limb peripheral arterial disease: diagnosis and management. March 2012.
5. NICE Press Release, 25 May 2011.