

Фелодипин в лечението на артериалната хипертония

Д-р Любомир Бауренски
Национална кардиологична болница

Калциевите антагонисти (КА) са хетерогенен клас медикаменти, широко използвани в лечението на артериалната хипертония (АХ) и исхемичната болест на сърцето (ИБС). На базата на химическата си структура КА се разделят на 3 групи:

- Дихидропиридинови (прототип Нифедипин)
- Фенилалкиламини (прототип Верапамил)
- Бензотиазепини (прототип Дилтиазем)

Общото при представителите на този клас е механизмът на действие – намаляват периферното съдово съпротивление (ПСС), като ефектът им е най-отчетлив върху артериалната система – намаляват следнатоварването. Главната разлика се състои в селективността на действието им – в степента на свързване със съдовете и миокарда.¹ Препаратите от групата на дихидропиридиновите (ДХП) от по-ново поколение – Амлодипин, Фелодипин и др., притежават висока съдова и ниска миокардна селективност.²

Предвид доказаните недостатъци на бързодействащите дихидропиридинови КА (повишена симпатикова активност, тахикардия, повишен миокарден контрактилитет в резултат на неврохуморално активиране), както и данни за възможно увеличение на смъртността при лечение на болни с миокарден инфаркт и нестабилна ангина,^{3,4} от около 10 години се препоръчва прилагането само на ДХП с дълго действие. Ретардните ДХП са с подобрен комплайнс поради еднократен или двукратен прием на медикамента; амбулаторният контрол е лесен; премахват се колебанията в плазмената концентрация и значително намаляват обичайните странични явления за тази група (зачервяване, тахикардия, хипотония, оток на крайниците). Всичко това води до добра поносимост на терапията и подобро качество на живот.⁵

Резултатите от множество големи клинични опити (HOT, INSIGHT, ALLHAT, INVEST, SYST EUR, STOP-2, SYST CHINA, STONE и др.)^{6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13} утвърдиха позициите на КА за лечение на АХ и доказаха, че терапията с КА намалява сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност, включително и при болни с ИБС. Метаанализ на 13 опита с КА (103 000 пациенти) показва, че ДХП КА редуцират риска от

мозъчен инсулт с 10% в сравнение с други групи медикаменти ($p = 0,006$).¹⁴

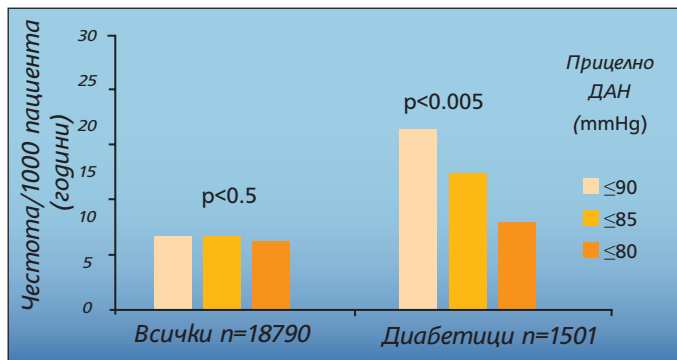
Проучванията ELSA,¹⁵ PREVENT¹⁶ и др. доказаха, че лечението с ДХП води до забавяне на прогресията или регресия на дебелината на интима-медия в каротидната артерия, т.е. забавяне прогресията на атеросклерозата.

Според новите препоръки за лечение на АХ на Европейското кардиологично дружество и Европейското дружество по хипертония (ESH/ESC 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension) всеки един от петте класа антихипертензивни медикаменти може да бъде първи избор в терапията на хипертонията.¹⁷

ДХП КА се препоръчват като първа линия на антихипертензивно лечение при наличие на субклинични органични увреждания (левокамерна хипертрофия, асимптомна атеросклероза), клинично изявено сърдечно-съдово заболяване (периферна съдова болест, ангина пекторис), както и при изолирана систолна хипертония при възрастните, метаболитен синдром, бременност, черна раса.¹⁷

Фелодипин е съвременен КА от групата на ДХП. Той е **високо селективен** по отношение на съдовете. Има 10 пъти по-голяма селективност от нифедипин. Фелодипин понижава АН чрез намаляване на системното съдово съпротивление. Поради високата степен на селективност към гладката мускулатура на артериолите, в терапевтични дози фелодипин няма директен ефект върху сърдечния контрактилитет и провеждане. Притежава лек натриуретичен/диуретичен ефект и не предизвиква водна задръжка. Няма неблагоприятни метаболитни ефекти по отношение на липидния профил и инсулиновата чувствителност. Има добра поносимост и малко странични действия.^{1, 2} Фелодипин е противопоказан при бременност.

Фелодипин е ефективен при всички стадии на АХ. Повлиява успешно както систолното, така и диастолното АН.⁵ Фелодипин с удължено действие (extended release) обичайно се използва еднократно в доза 2,5-10 мг дневно за лечение на високото АН. Много подходящ е за лечение на изолирана сис-



Фиг. 1. HOT - Честота на главните СС събития в рандомизираните групи

полна хипертония при възрастни.¹⁸ Може да се използва като монотерапия или в комбинация с всеки от групите основни класове антихипертензивни агенти, за да се постигне по-добър ефект.

Антихипертензивното лечение с фелодипин се асоциира със сигнификантна регресия на левокамерната хипертрофия (ЛКХ).¹⁹

Клинични проучвания с фелодипин върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност

Проучването STOP-2 (6614 пациенти на възраст 70-84 г.) показва, че ДХП (фелодипин и израдипин) имат същият превантивен ефект върху сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост, като другите антихипертензивни класове медикаменти – АСЕ-инхибитори, β-блокери и диуретици.¹¹

Най-големият клиничен опит, проведен с фелодипин - **HOT**, обхващащ над 18 000 пациенти, имаше за цел да оцени оптималното диастолно артериално налягане (АН) за превенция на сърдечно-съдовите усложнения (3 таргетни групи по отношение на диастолното АН: ≤90 mmHg; ≤85 mmHg и ≤80 mmHg). HOT показва намаляване на сърдечно-съдовите събития във всички таргетни групи, без статистически значима разлика между отделните групи. Когато диастолното АН се понижи от базово 105 mmHg до <83 mmHg, могат да бъдат предотвратени 5-10 главни сърдечно-съдови усложнения за всеки 1000 пациенти за година. Това означава 30% редукция на риска. Особена полза има активното понижаване на АН при диабетици, като при тях (подгрупа от 1500 пациен-

	Стойности на АН			
	Фелодипин		Плацебо	
	Систолно АН (mmHg)	Диастолно АН (mmHg)	Систолно АН (mmHg)	Диастолно АН (mmHg)
Изходно	158,7	92,4	158,9	92,7
6 месеца	137,3	82,5	142,5	85,0
На края	138,1	82,3	141,6	83,9

Табл.1.

ти - фиг. 1) релативният риск за сърдечно-съдови усложнения при таргетната група ≤80 mmHg е 2 пъти по-малък, отколкото при таргетната група ≤90 mmHg.⁶

През 2005 г. бяха публикувани резултатите от големия рандомизиран, плацебо-контролиран опит при пациенти с АХ от Китай, лекувани с фелодипин **FEVER (Felodipine Event Reduction Study)**.²⁰ Целта на проучването е да се сравни честотата на мозъчния инсулт и други сърдечно-съдови събития при хипертоници, лекувани с ниска доза ДХП КА (Фелодипин) и ниска доза диуретик с тези, получаващи само монотерапия с ниска доза диуретик, и да се оцени ефекта на малки разлики в АН при достигнати нива, по-ниски от тези при предишни плацебо-контролирани опити. В проучването са включени 9800 пациенти с АХ и други сърдечно-съдови рискови фактори или заболявания на възраст 50-79 г., като са проследени средно 40 месеца.

Резултати

АН се понижава по сходен начин и в двете групи лекувани пациенти (на фелодипин и на плацебо), като данните са представени в табл.1.

Прави впечатление, че разликите в достигнатите стойности на АН между двата терапевтични режима са много малки: САН/ДАН - 4,9/2,5 mmHg по-ниско в групата на фелодипин на шестия месец от лечението, като разликите постепенно намаляват до 4,1/2,0 mmHg на 24 месец и 3,7/1,7 mmHg на края. Средната разлика по време на проучването е 4,2/2,1 mmHg. Въпреки тези минимални разлики в стойностите на АН, се оказва, че ползата от лечението с фелодипин е значителна, като се има предвид ефектът върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Редукцията на риска от мозъчен инсулт (който е първична крайна точка в проучването) е 27% (p=0.001). Другите главни вторични крайни точки също са със значимо по-малка честота в групата на фелодипин в сравнение с плацебо. Резултатите са показани на табл. 2. фиг. 2, 3 и 4

Важно е да се отбележи, че и в двете групи (фелодипин + ниска доза диуретик и ниска доза диуретик + плацебо) терапията е била с много добра поносимост, странични явления са наблюдавани много рядко. Честотата на новооткрития диабет е ниска и не се различава съществено в двете групи (съответно 4,1 и 3,7%).

Клинично значение и приноси на проучването FEVER

- FEVER доказва, че и малки разлики в САН и ДАН (приблизително 4/2 mmHg) могат да се асоциират със значителна редукция на сърдечно-съдовите събития в изследваната популация.

- Тези благоприятни резултати са постигнати в една популация с не много висок риск, което е в противовес на становището, че малките разлики в АН или достигането на по-ниски стойности

може да бъде от особена полза при високо-рискови хипертоници, но вероятно има по-малко значение при такива с по-нисък риск. Пациентите от FEVER, макар и с наличие на допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори и заболявания, са със значително по-нисък риск от тези, включени в групи сходни наскоро проведени големи клинични опити, като HOPE,²¹ ALLHAT,⁸ INVEST,⁹ ACTION,²² LIFE,²³ PROGRESS²⁴ и гр.

- Резултатите от FEVER твърдо подкрепят европейските и световните препоръки за понижаване на АН до утвърдените таргетни стойности. Те показват, че и малки разлики в контрола на САН (малко пог и малко над 140 mmHg), както и на ДАН (малко пог и малко над 85 mmHg) могат да доведат до съществена разлика в изхода. Стойностите на САН и ДАН, достигнати в групата на фелодипин в FEVER, са много близки до стойностите 138.5/82,6 mmHg, посочени като оптимално АН в проучването HOT.

- FEVER потвърди ползата от лечението на АХ с ниско-дозова комбинация от антихипертензивни медикаменти – фелодипин и диуретик. Освен това проучването показва, че добавянето на ниска доза ДХП КА (5 mg фелодипин) към ниска доза тиазиден диуретик (12,5 mg хидрохлоротиазид) води до допълнително понижаване на АН и сърдечно-съдовите събития. В миналото комбинацията от КА и диуретик се смяташе за недостатъчно ефективна, но напоследък данните от групи проучвания,¹ както и FEVER, опровергават тези твърдения.

- Някои проучвания изказват хипотезата, че КА не водят до превенция на развитието на сърдечна недостатъчност както групи антихипертензивни агенти. Във FEVER се наблюдава редукция на риска от сърдечна недостатъчност с 30% във фелодипиновата група, макар и статистически незначима, поради много ниската честота на това усложнение.

- От съществено значение също така е намаляването на риска от злокачествени заболявания при лечение с фелодипин, в контраст на някои предишни тези, базирани на наблюдационни проучвания, че КА се асоциират с повишена честота на рак.²⁵

- FEVER показва, че АН може да бъде успешно контролирано и рискът от сърдечно-съдови усложнения

Редукция на риска в групата с фелодипин		
Мозъчен инсулт (фатален и нефатален)	-27%	(p=0.001)
Всички сърдечно-съдови събития	-27%	(p<0.001)
Всички сърдечни събития	-35%	(p=0.007)
Обща смъртност	-31%	(p=0.005)
Сърдечно-съдова смъртност	-33%	(p=0.011)
Коронарни събития	-32%	(p=0.015)
Сърдечна недостатъчност	-30%	NS
Злокачествени заболявания	-36%	(p=0.017)

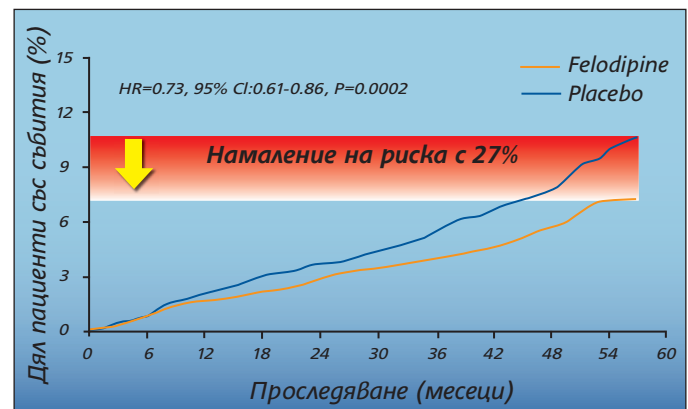
Табл. 2.

намаляване с медикаменти на съвсем достъпна цена (проучването е проведено с генерични препарати и не е спонсорирано от фармацевтична компания).

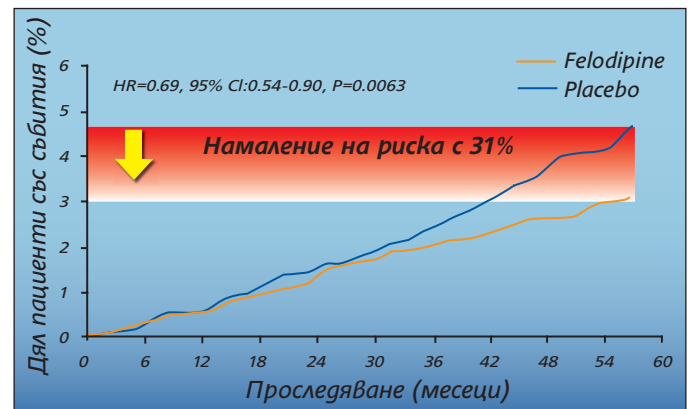
Лечение с Фелодипин при ИБС

Вече 3 десетилетия КА се използват успешно в лечението на ИБС. Първоначално въведени за терапия на вариантна ангина, в последствие употребата им се разширява за всички форми на ИБС, включително стабилна и нестабилна ангина.²⁶

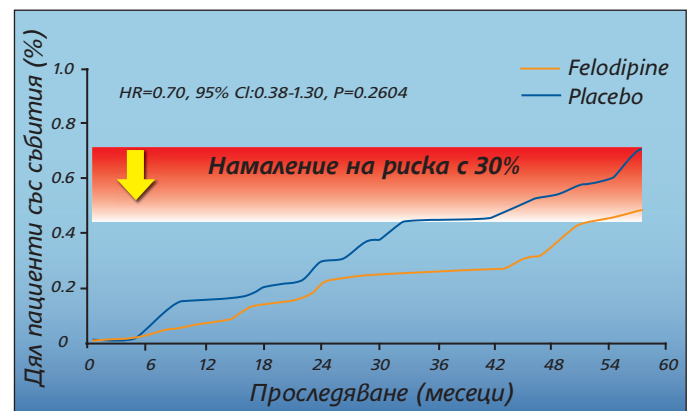
Фелодипин, както и групи КА, има антиангинозни и антиишемични ефекти, които се дължат на подобрен баланс между нуждите и доставката на кислород в миокарда. Коронарното съдово съпротивление се понижава, а коронарният кръвоток и доставката на кислород в миокарда се увеличава, поради дилатация на епикардните артерии и ар-



Фиг. 2. Всички сърдечно-съдови събития



Фиг. 3. Обща смъртност



Фиг. 4. Сърдечна недостатъчност

териоли. Понижението на системното АН води до намалено левокамерно следнатоварване и кислородни нужди на миокарда.

Фелодипин подобрява толеранса към натоварване и намалява честотата на ангиозните пристъпи при пациенти със стабилна ангина пекторис.²⁷ Медикаментът противодейства ефективно на коронарния вазоспазм. Както симптоматичната, така и тихата миокардна исхемия се редуцират от фелодипин при болни с вазоспастична ангина. Фелодипин може да се използва като монотерапия или в комбинация с бета-блокери при пациенти със стабилна стенокардия. Добавянето на фелодипин към метопролол, въпреки адекватна β -блокада, удължава времето на поява на 1 mm ST-депресия.²⁸ Да се има предвид, че дневна доза от 2,5 mg няма доказан ефект при лечение на ангина.

Провеждани са сравнителни проучвания за антиисхемичния ефект на два основни представителя на класа КА – фелодипин и амлодипин. В двете от проучванията фелодипин е показал по-добри резултати от амлодипин в лечението на стабилна ангина, а при едно – двата препарата са били еднакво ефективни.²⁹⁻³¹ Всички тези проучвания обаче са били с малък брой пациенти.

Фелодипин при сърдечна недостатъчност

Фелодипин в терапевтични дози няма ефект върху сърдечния контрактилитет и атрио-вентрикуларното провеждане. При пациенти със СН повлиява благоприятно ЛК функция, оценена чрез фракцията на изтласкване и ударния обем и не причинява невро-хормонално активиране.³²⁻³⁴ Следователно препаратът може да се използва при пациенти с АХ и ангина пекторис, които освен това имат влошена ЛК функция. Фелодипин обаче не повлиява преживяемостта при болни със СН.³⁴

В заключение

Фелодипин е ДХП КА от второ поколение, с удължено действие, който е с утвърдени позиции в лечението на АХ и ИБС. Доказано намалява сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност по данни от големи рандомизирани клинични опити. Фелодипин е с много добра поносимост и малко странични действия.

Не повлиява метаболитния профил (липиди и възглехигратен толеранс). Може да се прилага и при пациенти със СН (компенсирана) и други състояния като дислипидемия, захарен диабет, подагра, бронхиална астма. Удачна е комбинацията на фелодипин с всички други класове антихипертензивни медикаменти.

Книгопис

- Zanchetti A. Calcium channel blockers for hypertension. In: Black H., Elliot W, editors. Clinical hypertension. A companion of Braunwald's heart disease. Chapter 21, Philadelphia: Elsevier; 2005
- Meredith P, Elliott H. Dihydropyridine calcium channel blockers: basic pharmacological similarities but fundamental therapeutic differences. *J Hypertens* 2004, 22 : 1641-1648

- Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium Channel Blockers in Acute Myocardial Infarction and Unstable Angina: an Overview. *BMJ* 1989, 11; 299 (6709): 1187-1192
- Furberg C, Psaty B, Meyer J. Nifedipine. Dose-related Increase in Mortality in Patients with Coronary Heart Disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-1331
- Epstein J, Vogel K, Palmer BF. Dihydropyridine Calcium Channel Antagonists in the Management of Hypertension. *Drugs* 2007; 67 (9): 1309-1327
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998; 351 (9118): 1755 – 1762
- Brown MJ, Palmer CR, et al, Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine Gits Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*, 2000; 356 (9227): 366-372
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). The ALLHAT officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborators Research Group, *JAMA* 2002; 288: 2981-2997
- Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks RG, et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an Internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 1228-1237
- Staessen JA, Fagard R, et al. A randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators, *Lancet*. 1997; 350 (9080): 757-764
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients : cardiovascular mortality and morbidity, the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2-Study./STOP-2/. *Lancet* 1999; 354 (9102): 1751-6
- Wang JG, Staessen JA, et al, Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Chinese Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med*, 2000; 160:211-220
- Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237-1245
- Angeli F, Verdecchia P, Reboldi G, et al. Calcium Channel Blockade to Prevent Stroke in Hypertension. A Meta-Analysis of 13 Studies With 103 193 Subjects. *Am J Hypertens* 2004; 17: 817-822
- Zanchetti A, Gene Bond M, Hennig M, et al. Calcium Antagonist Lacidipine Slows Down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis. Principal Results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a Randomized, Double-Blind Long-Term Trial.
- Pitt B, Byington R, Furberg C, et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. The Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). *Circulation* 2000, 102: 1503
- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187
- Henry R Black, William J Elliot, et al. One-Year Study of Felodipine or Placebo for Stage 1 Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension*, 2001; 38:1118
- De Rosa ML, Giordano A, et al, Reversal of Left Ventricular Hypertrophy following Once Daily Administration of Felodipine for 2 Years to Elderly Subjects with Isolated Systolic Hypertension. *Cardiology* 1999; 1; 92:39-44
- Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 12, 23(12): 2157-72

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.