

# Фелодипин и неговото място в терапията на сърдечно-съдовите заболявания

Д-р Сотир Марчев  
(www.4xm.com)

Някога калциевите антагонисти бяха едни от най-използваните сърдечно-съдови лекарства. Нифедипин беше един от най-изписваните антихипертензивни медикаменти. Появата на съмнения, че бързодействащите калциеви антагонисти повишават смъртността при ИБС, рязко ограничи тяхната употреба. Тези съмнения никога не бяха безспорно доказани. FDA забрани единствено приложението на течен нифедипин при остър коронарен синдром (таблетките нифедипин и до ден днешен са разрешени при ИБС). Съмненията се базираха на ретроспективни проучвания, които имат по-ниска доказателствена стойност от проспективните проучвания. Обясняват се с предположението, че бързодействащите дихидропиридинови калциеви антагонисти могат рязко да свалят артериалното налягане, което води до хипоперфузия на миокарда и до рефлексна симпатикотония, която има увреждащо влияние при остър коронарен синдром. Тези съмнения относно ефекта на бързодействащите дихидропиридинови калциеви антагонисти изведоха на преден план и подобриха пазарните позиции на новите по това време АСЕ-инхибитори и сартани, които тогава бяха само оригинални и с по-висока норма на печалба. Вътре в групата на калциевите антагонисти започна

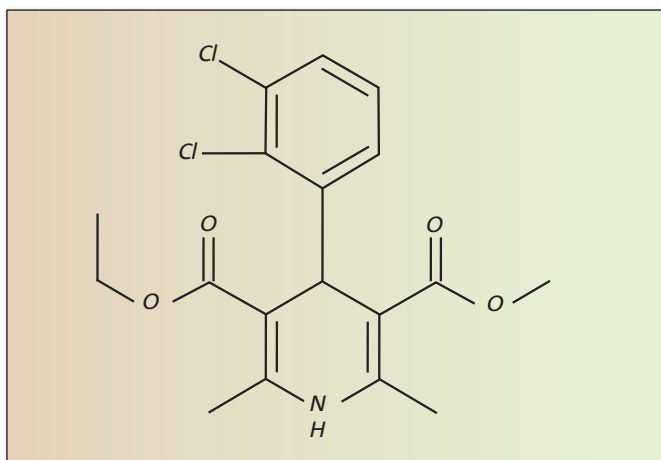
производството и предлагането на нови форми и медикаменти, които са с по-продължително действие и така не причиняват рязък спад на артериалното налягане и не водят до значима симпатикотония. Това доведе до появата на ретарден нифедипин, ретарден дилтиазем и ретарден верапамил. Бяха разработени и внедрени молекули от второ поколение, като нитрендипин и *фелодипин*, които сами по себе си имат по-дълъг полуживот и действие спрямо първото поколение. В последствие се появи и трета генерация калциеви анагонисти, като амлодипин, лерканидипин и ласидипин.

През 10–15 години някоя фармацевтична група попада под критиките на кардиологичната общност. Както вече се спомена, някога това бяха калциевите анагонисти. Днес под ударите на критиката са бета-блокери, понеже понижават по-малко централното аортно налягане спрямо вазодилаторите. Калциевите анагонисти от своя страна преживяха своя ренесанс. Светът се върти. Ренесансът на калциевите анагонисти се дължи на добри резултати от клинични проучвания с дългодействащите форми, на значително намаление на централното аортно налягане, на факта, че АСЕ-инхибиторите и сартаните станаха генерични и това отслаби пазарния натиск срещу калциевите антагонисти.

## Къде е мястото на калциевите антагонисти, включително и фелодипин, в лечението на артериалната хипертония днес?

Те имат следните основни приложения:

1. При пациенти със *значима хипертония*, при които с останалите медикаменти не може да се достигнат прицелните стойности на артериалното налягане. Добавянето на дихидропиридинов калциев антагонист често е печелившият ход, водещ до резултат. Това важи особено много за пациенти, които кашлят



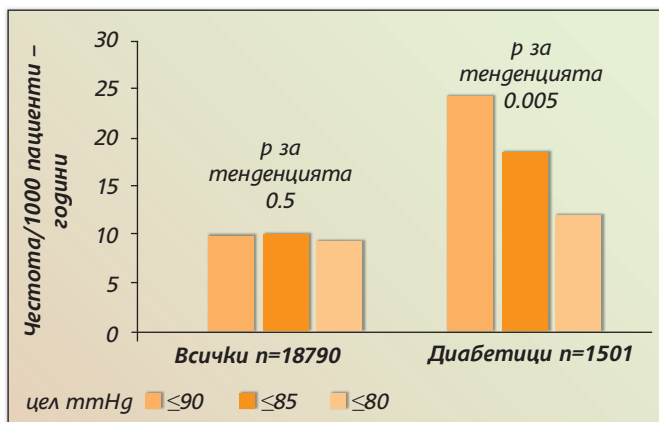
Фиг. 1. Фелодипин

от АСЕ-инхибитори или имат противопоказания за диуретици (подагра, хиперурикемия, простатен аденом или инконтиненция на урината, алергия към сулфонамиди). Само при хипертоници след миокарден инфаркт или със симптоматична стенокардия бета-блокери са преди калциевите антагонисти. При останалите хипертоници вазодилаторите, включително и дихидропиридиновите калциеви антагонисти, са преди бета-блокерите<sup>1</sup> поради по-значимото намаление на централното аортно налягане.<sup>2</sup> По-ниското централно аортно налягане означава по-голяма регресия на левокамерната хипертрофия<sup>1</sup> и по-значимо намаление на честотата на мозъчните инсулти.

2. При млади хора нивото на симпатиковата система и ренин-ангиотензин-алдостероновата система е високо и медикаментите, които блокират тези системи (АСЕ-инхибитори, сартаните, бета-блокери), са резултатни. При *възрастни хора* обаче активността на тези две системи намалява и ефикасността на изброените медикаменти намалява. Възрастните хора остават чувствителни към ефекта на диуретиците и на калциевите антагонисти,<sup>3</sup> включително и *фелодипин*. За възрастни се приемат хората над 55-годишна възраст.

3. При *профилактиката на мозъчния инсулт* по-дълго действащите дихидропиридинови калциеви антагонисти имат водеща роля поради по-значимото намаление на централното аортно налягане и поради данните за намаление на каротидната атеросклероза. Изобщо, докато АСЕ-инхибиторите имат предимство при намаление на коронарната атеросклероза и профилактиката на ИБС, то калциевите антагонисти имат предимство по отношение на намаление на каротидната атеросклероза и честотата на мозъчния инсулт.

4. Хипертоници с *брадикардия*. При тях са уместни първите поколения дихидропиридинови калциеви антагонисти, като обикновения или ретарген нифедипин, нитрендипин и *фелодипин*.



Фиг. 2. По-ниското артериално налягане при диабетици води до по-малко сърдечно-съдови усложнения

## Къде е мястото на калциевите антагонисти, включително фелодипин, в лечението на исхемичната болест на сърцето днес?

По-рано въведените в клиничната практика медикаменти, като *фелодипин*, бяха първоначално разрешени за лечение на ИБС и си остават и до днес широко използвани. Дългият и широк клиничен опит с *фелодипин* при ИБС досега го прави един от лидерите в тази индикация. От по-късно появилото се трето поколение калциеви антагонисти лерканидипин и ласидипин, никога не са изпитвани за лечение на ИБС и поради това те не се използват с тази цел. Амлодипин премина такива изпитвания и затова днес фелодипин и амлодипин са двата предпочитани дихидропиридинови калциеви антагонисти при ИБС. Особено при вазоспастична форма на ИБС те имат водеща роля, заедно с нитратите.

## Къде е мястото на калциевите антагонисти, включително и фелодипин, в лечението на хипертония при систолна сърдечна недостатъчност?

Никоя форма на систолна хипертония не се лекува с никой калциев антагонист. Но има пациенти с тежка артериална хипертония, които имат и систолна сърдечна недостатъчност. Когато тяхната хипертония не се овладее от използваните медикаменти за лечение на систолната сърдечна недостатъчност (АСЕ-инхибитори, сартани, бета-блокери, диуретици) се налага добавяне на калциев антагонист. Доколкото калцият индуцира мускулното съкращение, при сърдечна недостатъчност има страх от този негативен инотропен ефект на калциевите антагонисти. Проведените клинични проучвания както с фелодипин<sup>4</sup> (V-HeFT III през 1997), така и с амлодипин (PRAISE през 1996) показват, че конкретно тези два препарата могат да се използват за лечение на съпътстваща артериална хипертония при пациенти със систолна сърдечна недостатъчност, без да влошават левокамерната функция. Останалите калциеви антагонисти не са разрешени в тази клинична ситуация.

*Фелодипин* има и некардиологични индикации за приложение, като например лечение на *синдром на Рейно*, поради вазодилаторния му ефект върху периферните артерии. Подходящ е и при груги периферно-съдови заболявания.

Едно от най-значимите клинични проучвания в кардиологията е направено точно с *фелодипин* – проучването Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT).<sup>5</sup> То це-

леше да отговори на фундаменталния въпрос доколко трябва да понижим артериалното налягане на пациентите си, които лекуваме за артериална хипертония. От една страна, най-общо казано, понижението на артериалното налягане уължава продължителността на живота. От друга страна, ако им понижим артериалното налягане до 0/0 mmHg, ние не ги лекуваме, а ги убиваме. Затова е очевидно, че някъде трябва да спрем. Въпросът е къде. Проучването HOT, проведено с фелодипин, е най-значимият отговор на този въпрос и поради това актуалните в момента американски препоръки (JNC7)<sup>6</sup> се базират на него. При включените в изследването хипертоници, които нямат захарен диабет, намалението на артериалното им налягане под 140/90 mmHg намалява сърдечно-съдовата смъртност. По-нататъшното намаление на артериалното им налягане надолу не дава статистически по-голямо намаление на болестността и смъртността им. Но при хипертоници, които имат и захарен диабет, проучването HOT показва, че намаление на артериалното налягане под 130/80 mmHg е по-добро спрямо понижение на артериалното налягане само до под 140/90 mmHg. Тоест, колкото по-рисков е един хипертоник, толкова по-ниски стойности на артериалното налягане целим. „Колкото повече, толкова повече“, казва Мечо Пух.<sup>7</sup>

За всички сърдечно-съдови събития	с 27%
За всички сърдечни събития	с 35%
За всички инсулти (фатални и нефатални)	с 27%
За всички коронарни събития	с 32%
За сърдечна недостатъчност	с 30%
За сърдечно-съдова смърт	с 33%
За обща смъртност	с 31%
За злокачествени новообразувания	с 40%

Табл. 1. Редукцията на риска в проучването FEVER, получена с добавяне на 5 mg фелодипин

Доколкото фелодипин беше един от първите по-дълго действащи калциеви антагонисти, които станаха генерични, днес той се предлага от почти всички генерични фармацевтични компании (вкл. и Presid<sup>®</sup> на TEVA). Налице е голяма конкуренция, която силно свали цените му. Това провокира провеждането в Китай на проучването Felodipine Event Reduction Study<sup>®</sup> (FEVER), което целеше да отговори на въпроса какъв резултат можем да получим в лечението на артериалната хипертония, използвайки само евтини генерични лекарства. В това мултицентрово, проспективно, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване се оказа, че добавянето на 5 mg генеричен фелодипин води до значителни ползи (табл. 1).

## В заключение

Фелодипин е ефикасен, достъпен и доказан медикамент за лечение на артериалната хипертония. Използва се като част от терапията при тежка артериална хипертония, има предимства при възрастни пациенти, както и при съпътстваща брадикардия. Води до намаление на сърдечно-съдовата смъртност, фаталния и нефаталния инсулт, коронарните събития. Не води до нарушение на възлехидратната и мастната обмяна и намалява левокамерната хипертрофия. Разрешен е за употреба и при съпътстваща сърдечна недостатъчност. Използва се и за лечение на стабилна стенокардия, особено на вазоспастичната ѝ форма.

## Книгопис

1. NICE guideline 34. 2006
2. Smulyan, *Ann Intern Med* 2000; 132: 233 -238
3. Klingbeil et al. *Am J Med* 2003
4. Staesson JA, et al. *Lancet* 1997; 350:757-764.
5. *Circulation* 1997;96:856-863
6. Hansson L, et al. *Lancet*. 1998; 351:1755-1762.
7. JNC VII. *JAMA*. 2003
8. A.A. Milne. WINNIE-THE-POOH, 1926
9. Liu L. et al. A FEVER Study Group. *J Hypertens* 2005; 12, 23(12): 2157-72