

# Блокаторы кальцевых каналов: фокус на фелодипин

Продолжение. Начало в № 21/2010.

## Влияние на органы-мишени

Оценивая возможную разницу в эффектах антигипертензивных препаратов разных классов, следует учитывать не только основные сердечно-сосудистые исходы. В Европейских рекомендациях подчеркивается, что бессимптомное поражение органов-мишеней наблюдается на более раннем этапе сердечно-сосудистого континуума и может оказаться более чувствительным к действию определенных гипотензивных средств.

**Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ).** Одним из основных сердечно-сосудистых факторов риска является ГЛЖ, регресс которой признан важным критерием эффективности антигипертензивной терапии. Традиционно считается, что наиболее выраженное влияние на массу миокарда оказывают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Однако в трех больших исследованиях отмечен сопоставимый регресс ГЛЖ при лечении ингибиторами АПФ и БКК. В исследовании Cerasola и соавт. показано, что с 3-го месяца терапии фелодипином начинается регресс ГЛЖ, становящийся отчетливо выраженным после применения препарата в течение 1 года.

**Поражение почек.** Поражение почек является одним из наиболее злокачественных осложнений АГ, а наличие длительного периода латентно протекающей почечной дисфункции, когда основные показатели функции почек (уровень креатинина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации, уровень протеинурии и т. д.) практически не изменены, в значительной мере затрудняет диагностику патологии этого органа на начальных этапах, в то время как активное лечение в этом периоде позволяет замедлить процесс деструкции почечного клубочка и принципиально изменить прогноз пациента.

Установлено, что влияние БКК на почечную функцию непосредственно связано с адекватностью контроля системного АД. В ряде исследований (INSIGHT, ALLHAT и др.) подтвержден эффективный контроль АД с помощью БКК и их положительное влияние на почечную функцию.

БКК – группа препаратов, способствующих улучшению кровотока и плазмотока в нефроне. Большинство используемых в клинической практике БКК воздействуют только на приносящие артериолы, поэтому для нефропротекции жизненно необходимо дополнительное назначение препаратов, способствующих снижению констрикции выносящих артериол, – ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II. Следует учитывать, что во избежание перепадов давления в почке необходимо отдавать предпочтение препаратам длительного действия. Одной из наиболее удачных комбинаций для нефропротекции является БКК + ингибитор АПФ, воздействующая на приносящую и выносящую артериолы, увеличивающая плазмоток, способствующая снижению уровня креатинина в плазме и сохранению скорости клубочковой

фильтрации. Так, в исследовании Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) эффективный контроль нитрендипином позволил значительно снизить протеинурию, чего не удалось обеспечить при применении плацебо.

В проспективном рандомизированном открытом сравнительном исследовании NERPHOS изучено влияние ингибитора АПФ рамиприла, фелодипина и их комбинации на прогрессирование почечной дисфункции у пациентов с АГ и недиабетической хронической болезнью почек (ХБП). В исследовании участвовали 158 больных с недиабетической ХБП и ДАД  $\geq 95$  мм рт. ст., сохранявшимся после лечения диуретиком и  $\beta$ -адреноблокатором. Период наблюдения составил 2 года. Первичные конечные точки включали удвоение уровня креатинина, ухудшение скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии. В группе комбинированной терапии наблюдалась меньшая скорость прогрессирования почечной недостаточности, что выражалось в достоверном замедлении снижения скорости клубочковой фильтрации, а к концу исследования существенной динамики уровня альбуминурии (подобно таковой в группе рамиприла) не выявлено. Авторы исследования пришли к заключению, что при недиабетических заболеваниях почек комбинация рамиприла и фелодипина в низких дозах, используемая в дополнение к исходной терапии диуретиками и  $\beta$ -адреноблокаторами, способствовала

большему снижению АД и более медленному прогрессированию почечной недостаточности. Подобная схема является наиболее эффективной у пациентов с АГ и заболеваниями почек.

Предположительно столь благоприятный эффект комбинации ингибитора АПФ с БКК может быть результатом синергического действия на внутриклеточную продукцию оксида азота и, как следствие, более выраженного протекторного влияния на сосудистый эндотелий. Плейотропные эффекты БКК:

- подавление воспалительных процессов;
- ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- подавление Rho-киназного сигнального пути;
- ингибирование симпатической нервной системы;
- аугментация эндотелиальной синтазы оксида азота и ингибирование экспрессии АПФ;
- ингибирование атеросклеротического повреждения и регрессия атеросклероза.

**СД.** Практически во всех исследованиях у больных, получавших диуретики и/или  $\beta$ -адреноблокаторы, частота развития СД была выше, чем при лечении БКК. В метаанализе 22 исследований, включавшем более 160 тыс. больных, было показано, что наиболее низкий риск развития СД имеют пациенты с АГ, получающие антигипертензивную терапию блокаторами рецепторов ангиотензина II и ингибиторами АПФ; далее



А.Н. Беловол

следует применение БКК,  $\beta$ -адреноблокаторов и мочегонных средств.

**БКК в лечении стенокардии.** Не менее значимым является антиангинальный эффект БКК, поскольку в клинической практике АГ зачастую ассоциирована с ИБС. Несовпадение между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, лежащее в основе ишемии миокарда, может быть устранено за счет снижения потребности и/или увеличения коронарного кровотока. Оба этих механизма участвуют в реализации антиишемического эффекта БКК (табл. 10)

БКК считаются препаратами выбора при лечении вазоспастической стенокардии и стенокардии с переменным порогом ишемии, поскольку  $\beta$ -адреноблокаторы у таких пациентов могут вызвать ухудшение течения заболевания. Это связано с активацией  $\alpha_1$ -рецепторов, ответственных за повышение тонуса коронарных артерий на фоне  $\beta$ -блокады, в связи с чем увеличивается склонность коронарных артерий к вазоконстрикторным реакциям.

При стабильной стенокардии напряжения в соответствии с существующими рекомендациями БКК используются как препараты второй линии, если имеются противопоказания к применению  $\beta$ -адреноблокаторов или терапия препаратами этой группы оказывается недостаточно эффективной.

В многоцентровых исследованиях TRAFFIC, AMSA, TIBET продемонстрировано, что БКК в виде монотерапии обладают выраженным антиангинальным и антиишемическим эффектами, а по способности устранять приступы стенокардии и повышать толерантность к физическим нагрузкам не уступают  $\beta$ -адреноблокаторам.

В исследованиях Н. Emanuelsson и соавт. и W. Koenig и соавт. подтвержден выраженный антиангинальный эффект фелодипина у пациентов со стабильной стенокардией, а в работе de Vries и соавт. продемонстрировано, что фелодипин в дозе 5 мг/сут по антиангинальному действию превосходит изосорбида динитрат 40 мг/сут.

Выбор БКК и их эффективность при лечении стенокардии зависят от особенностей патогенеза транзиторной ишемии миокарда и наличия сопутствующих заболеваний (табл. 11).

Продолжение на стр. 30.

Таблица 10. Механизмы антиишемического действия БКК [59]

Патогенетические механизмы	Препарат
<b>Первичные механизмы</b>	
Снижение сократительной активности миокарда	Верапамил, дилтиазем
Уменьшение частоты сердечных сокращений	Верапамил, дилтиазем
Снижение постнагрузки (уменьшение периферического сопротивления)	Все БКК в разной степени
Увеличение коронарного кровотока	Все БКК в разной степени
<b>Вторичные механизмы</b>	
Улучшение диастолической функции	Все БКК; верапамил и дилтиазем более эффективны при гипердинамическом синдроме
Регрессия ГЛЖ	Все БКК в разной степени
Замедление развития атеросклероза	Изучается в настоящее время

Таблица 11. Выбор БКК при лечении стенокардии [63]

Патология	Препарат
Пароксизмальная узловатая атриовентрикулярная тахикардия	Верапамил
Фибрилляция предсердий	Верапамил, дилтиазем
Синусовая тахикардия	Верапамил, дилтиазем
Синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада	Дигидропиридины II поколения
АГ	Все БКК, но предпочтительно – дигидропиридины
Диастолическая дисфункция левого желудочка	Все БКК
Спазм коронарных артерий (вариантная стенокардия)	Все БКК, дигидропиридины – при атриовентрикулярных блокадах
Стенокардия напряжения со стабильным порогом ишемии	Верапамил, дилтиазем
Стенокардия напряжения с переменным порогом ишемии	Дигидропиридины длительного действия
Безболевого ишемия миокарда	Верапамил, дилтиазем, дигидропиридины длительного действия
Гипертрофическая кардиомиопатия с гипердинамическим синдромом	Верапамил
Бронхообструктивный синдром	Все БКК
Атеросклероз периферических артерий	Все БКК
Инсулинозависимый СД	Все БКК

# Блокаторы кальциевых каналов: фокус на фелодипин

Продолжение. Начало на стр. 29.

Следует подчеркнуть, что для лечения стенокардии применяются только пролонгированные формы дигидропиридинов. Длительно сохраняющаяся концентрация БКК в крови обеспечивает более надежное снижение сосудистого тонуса. Кроме того, устраняются резкие изменения напряжения сдвига на уровне эндотелия сосудов, что предупреждает повреждение атеросклеротической бляшки.

## Комбинированная терапия с применением БКК

Комбинация производных дигидропиридина с  $\beta$ -адреноблокаторами считается оптимальной, поскольку рефлекторная тахикардия, вызываемая БКК, устраняется  $\beta$ -блокаторами, а повышение тонуса коронарных артерий, обусловленное блокадой  $\beta$ -рецепторов, нивелируется вазодилатором.

Положительный эффект комбинированной терапии фелодипином и метопрололом у пациентов со стабильной стенокардией напряжения получен в многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании FEMINA (Felodipine ER and Metoprolol CR in Angina). В исследование были включены 363 пациента со стабильной стенокардией и положительной пробой с дозированной физической нагрузкой, несмотря на адекватную блокаду  $\beta$ -адренорецепторов (частота сердечных сокращений в покое  $<65$  уд/мин). Пациентов рандомизировали на 3 группы: 1-я продолжала лечение метопрололом (контроль), во 2-й к метопрололу добавляли фелодипин, а в 3-й метопролол заменяли на фелодипин. Основным критерием оценки эффективности терапии были результаты нагрузочных тестов через 5 нед наблюдения. Установлено, что добавление фелодипина к метопрололу приводило к увеличению времени до появления депрессии сегмента ST на

1 мм (на 43 с, 95% ДИ 20-65 с), уменьшению выраженности депрессии сегмента ST при выполнении максимальной нагрузки (на 0,46 мм, 95% ДИ 0,19-0,72) и максимальной глубины депрессии сегмента ST (на 0,49 мм, 95% ДИ 0,23-0,74). Замена метопролола на фелодипин не привела к существенным изменениям показателей велоэргометрии по сравнению с таковыми группы контроля. Эти данные позволили заключить, что комбинация метопролола и фелодипина более эффективна, чем монотерапия каждым из указанных препаратов.

## Хроническая сердечная недостаточность

Установлено, что фелодипину свойственны незначительный отрицательный инотропный эффект и высокая селективность к гладкой мускулатуре. Кратковременный прием препарата у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) приводил к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и АД, а также к повышению давления наполнения левого желудочка и увеличению сердечного выброса. В исследованиях по изучению эффектов долговременной терапии фелодипином у пациентов с ХСН также продемонстрировано благоприятное влияние на показатели гемодинамики в состоянии покоя и при физической нагрузке.

Наибольший опыт применения фелодипина у больных с ХСН II и III функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка  $<45\%$  получен в исследовании V-HeFT III (Vasodilator-Heart Failure Trial III). В исследование вошли 450 пациентов мужского пола с ХСН и сниженной толерантностью к физической нагрузке из-за одышки и усталости, получавших оптимальную терапию (мочегонные средства и эналаприл), рандомизированных на дополнительный прием

фелодипина (5 мг/сут) или плацебо. Период наблюдения составил 18 мес. Не отмечено различий между фелодипином и плацебо по влиянию на смертность как у больных ИБС, так и у пациентов без данной патологии. К 3-му месяцу лечения фелодипином наблюдалось достоверное повышение фракции выброса левого желудочка (на 2,1% по сравнению с 0,1% на фоне плацебо;  $p=0,001$ ) и снижение уровня предсердного натрийуретического пептида ( $p=0,01$ ) без улучшения переносимости физических нагрузок по данным величины максимальной нагрузки. При этом в группе плацебо плазменный уровень предсердного натрийуретического пептида увеличивался. Содержание норадреналина в плазме крови, увеличенное до начала лечения, возрастало как на фоне терапии фелодипином, так и при применении плацебо. Через 27 мес в группе активной терапии было зафиксировано повышение толерантности к физической нагрузке по сравнению с таковой в группе лечения плацебо. Таким образом, в исследовании V-HeFT III, включавшем пациентов с ХСН, установлено, что прием фелодипина в комбинации с ингибиторами АПФ и диуретиками оказывает стойкое положительное влияние на содержание предсердного натрийуретического пептида в плазме крови, что, по-видимому, является результатом его гемодинамического эффекта, но не влияет на смертность и толерантность к физической нагрузке. Вместе с тем какие-либо выводы с позиций исследования V-HeFT III о влиянии фелодипина на смертность у больных с ХСН ограничиваются небольшой выборкой пациентов.

Итак, имеющиеся данные свидетельствуют о благоприятном гемодинамическом эффекте фелодипина у больных с ХСН. Тем не менее отсутствуют доказательства того, что эти изменения гемодинамики могут привести к клиническому улучшению и снижению смертности.

В настоящее время БКК не показаны для рутинного лечения ХСН у больных с имеющимися или предшествующими симптомами СН и сниженной фракцией выброса (класс I, уровень доказательства A). Их прямой отрицательный инотропный эффект в сочетании со способностью активировать нейрогуморальные системы может приводить к ухудшению клинической симптоматики. В целевых группах – у пациентов с СН с сопутствующей упорной стенокардией, стойкой АГ, выраженной клапанной регургитацией и высокой легочной гипертензией, у которых возможно рассмотреть назначение БКК с нейтральным эффектом (фелодипина и амлодипина), – указанные препараты следует применять в дополнение к стандартной терапии СН, что позволяет нивелировать негативные эффекты, связанные с гиперактивацией нейрогормонов и задержкой жидкости.

## Заключение

Таким образом, фелодипин является одним из наиболее известных и хорошо изученных препаратов в группе БКК. Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что фелодипин обладает высокой антигипертензивной активностью, оказывает протекторное действие в отношении органов-мишеней как в случае применения в монотерапии, так и в составе комбинированного лечения. Продemonстрировано, что комбинация фелодипина с ингибитором АПФ позволяет значительно снизить скорость прогрессирования поражения почек. Дополнительную ценность имеет высокая эффективность применения фелодипина при таких ассоциированных состояниях, как ИБС, ХСН, СД, бронхообструктивный синдром, подагра.

Список литературы находится в редакции.





# Симгал

СИМВАСТАТИН

## Доступный европейский симвастатин

- ♥ Снижает кардиоваскулярную и общую смертность<sup>1,2</sup>
- ♥ Улучшает прогноз у пациентов с сахарным диабетом<sup>3</sup>
- ♥ Безопасен при длительном приеме<sup>4</sup>
- ♥ Генерик первой линии<sup>5</sup>

1. HPS Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals. *Lancet* 2002;360:7-22
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 1995;345:1274-1275
3. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III) *JAMA* 2001;285:2486-2497
4. Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Oxford, UKJ. Armitage «Безопасность статинов в клинической практике», *Therapia*, 9 (2007)
5. <http://www.fda.gov/cder/ogd/pprovals/1stgen0606.htm>

\* средняя розничная стоимость 1 упаковки Симгала 10 мг №28 - 42,2 грн, Симгала 20 мг №28 - 53,5 грн. по данным «Система исследования рынка Фармстандарт», октябрь, 2010.



42,2 грн.\*  
53,5 грн.\*

000 «ТЕВА УКРАИНА» ул. Физкультуры, 30в, офис 604, 03680, г. Киев,  
Тел.: +380 44 594 70 80, факс: +380 44 594 70 81, [www.teva.ua](http://www.teva.ua), [www.tevapharm.com](http://www.tevapharm.com)

P.C. UA4291/01/01-03 от 21.03.2006