

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НИФЕДИПИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ — НИФЕКАРДА-ХЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Марцевич С.Ю., Алимова Е.В., Горбунов В.М., Деев А.Д., Хирманов В.Н., Соколова Л.А., Подзолков В.И., Карпов В.И.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва; Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург; Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова; Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва

Резюме

В многоцентровом рандомизированном перекрестном исследовании изучена эффективность и безопасность новой лекарственной формы нифедипина (НФ) пролонгированного действия — Нифекарда-ХЛ — в сравнении с обычным НФ.

Всего в исследование включено 147 больных мягкой и умеренной АГ (61 мужчина и 86 женщин) в возрасте от 21 до 81 года. После контрольного периода больным с помощью рандомизированного метода назначали либо Нифекард-ХЛ, либо Коринфар. Длительность лечения каждым препаратом составляла 1 месяц, после чего больным, получавшим Нифекард-ХЛ, назначали в течение 4 недель Коринфар, а больным, получавшим Коринфар — Нифекард-ХЛ. Эффективность лечения оценивали с помощью обычного измерения АД, а также с помощью суточного мониторирования АД.

По данным разовых измерений АД, Нифекард-ХЛ оказывал более выраженный эффект на систолическое АД; по влиянию на диастолическое АД препараты были одинаково эффективны. По данным суточного мониторинга АД, оба препарата вызвали достоверное снижение систолического, диастолического и среднего АД, а также индексов времени систолического и диастолического АД, значимых различий между препаратами выявлено не было. Побочные явления без негативных последствий регистрировались в 33 случаях при применении Коринфара и в 16 случаях — при применении Нифекарда-ХЛ. Результаты исследования позволяют констатировать, что новая лекарственная форма нифедипина пролонгированного действия — Нифекард-ХЛ — является эффективным, безопасным и доступным препаратом и может быть рекомендован для длительного лечения больных артериальной гипертонией.

Антагонисты кальция (АК) являются одной из основных групп гипотензивных препаратов. По частоте назначения при артериальной гипертонии АК в большинстве стран занимают первое место. Это объясняется высокой эффективностью и безопасностью этих препаратов, а также небольшим спектром противопоказаний к ним. В последнее время стало совершенно очевидным, что предпочтение следует отдавать АК второго поколения, т.е. препаратам пролонгированного действия, которые можно назначать 1 раз в день и которые, по сравнению с АК первого поколения, обладают значительно меньшим количеством побочных эффектов [1, 2, 3].

К сожалению, в реальной клинической практике врачи до сих пор часто продолжают отдавать предпочтение АК первого поколения, нередко объясняя это более низкой стоимостью таких препаратов. Появление новых, относительно недорогих, АК второго поколения в значительной степени решает проблему доступности лечения современными АК.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и безопасности новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного

действия — Нифекарда-ХЛ у больных с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертонией в сравнении с традиционной лекарственной формой нифедипина — обычными таблетками.

Материал и методы

Исследование проведено с использованием рандомизированного перекрестного метода.

Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ГНИЦ профилактической медицины. Каждый больной подписывал письменную форму информированного согласия на участие в исследовании. Исследование проводилось с помощью рандомизированного перекрестного метода.

Критериями включения в исследование были наличие эссенциальной артериальной гипертонии мягкой и умеренной степени выраженности (систолическое артериальное давление более 140 мм рт.ст., но менее 180 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление более 90 мм рт.ст., но менее 110 мм рт.ст.)

В исследование не включались больные с симп-

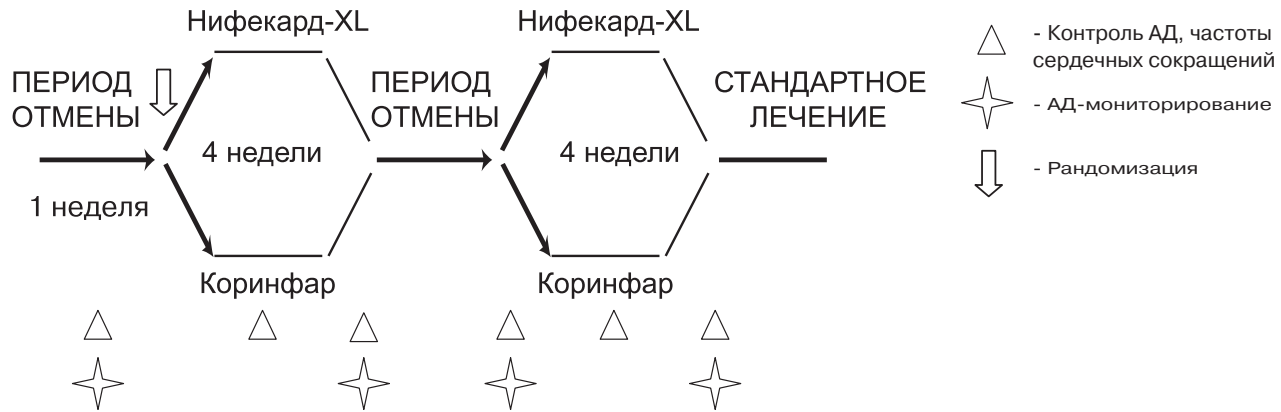


Рис. 1. Схема исследования

томатической артериальной гипертензией, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда, застойной сердечной недостаточностью (NYHA III-IV класс), гемодинамически значимыми пороками сердца, поражением печени и почек, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, недавно перенесенным нарушением мозгового кровообращения, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также беременные женщины и женщины в период лактации.

Всего в исследование было включено 147 больных (61 мужчина и 86 женщин) в возрасте от 21 до 81 года. Средний возраст составил $53,8 \pm 12,5$ лет. Длительность заболевания артериальной гипертензией колебалась от 1 года до 52 лет и составила, в среднем, около $13,3 \pm 10,2$ лет. У 4,1% пациентов в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, у 12,2% присутствовала стенокардия. При этом состояние всех пациентов с ишемической болезнью сердца на момент исследования было стабильным.

При первом посещении пациентом клиники проводился сбор анамнеза, измерение АД после 10-минутного отдыха. В качестве результирующего АД бралось среднее из трех цифр, измеренных через каждые 2 мин в положении сидя. Среднее АД в положении сидя должно было быть более 139/89 мм рт. ст. и менее 179/109 мм рт. ст. до приема гипотензивных препаратов. Если пациент соответствовал всем

критериям включения, то он подписывал форму информированного согласия. Каждый больной должен был пройти два курса лечения: стандартным нифедипином (коринфар производства AWD Pharma, Германия) и нифедипином пролонгированного действия (Нифекард-ХЛ, производства компании Lek, Словения). Последовательность назначения курсов для каждого больного определялась путем рандомизации. Каждому курсу лечения предшествовал контрольный период продолжительностью 7 дней, в течение которого больные не принимали никаких антигипертензивных препаратов (рис. 1). Длительность лечения каждым препаратом составляла 4 недели. Препараты назначались по схеме: Коринфар в начальной дозе 10 мг 3 раза в день, Нифекард-ХЛ в начальной дозе 30 мг 1 раз в день.

Контроль АД (в положении пациента сидя, трижды с интервалом в 2 мин) и частоты сердечных сокращений проводили исходно, а также через две и четыре недели терапии. При недостаточном гипотензивном эффекте дозы препаратов увеличивали в 2 раза: Коринфара до 60 мг/сут (по 20 мг 3 раза в день), Нифекарда-ХЛ до 60 мг 1 раз в день. Увеличение дозы проводилось после контрольного измерения уровня АД на второй неделе исследования.

В самом начале исследования (до назначения активной терапии) и в конце курса терапии каждым из препаратов проводили суточное мониторирование АД. Для данного исследования использовали аппараты фирмы SCHILLER, модель BR-102. Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов и явлений осуществляли во время каждого визита.

Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации – SAS (Statistical Analysis System). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.).

Таблица 1

Показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений до лечения и на фоне лечения коринфаром и нифекардом-ХЛ (M±m)

	Систолическое АД	Диастолическое АД	ЧСС
До лечения	153,5 ± 0,6	94,1 ± 0,4	73,5 ± 0,4
Коринфар	136 ± 0,7***	83,8 ± 0,5***	78,2 ± 0,5***
Нифекард-ХЛ	133,9 ± 0,8***	82,3 ± 0,6***	76,6 ± 0,5***

Примечание: Звездочками обозначена достоверность различий (***) - $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 2

Изменения показателей артериального давления на фоне терапии по данным суточного мониторинга (ДМ±m)

	АДс	АДд	АДср.	АДп	ЧСС	ИВ АДс	ИВ АДд
Нифекард-XL	- 9.0±0.6***	- 4.8 ±0.5***	- 6.2 ±0.5***	- 3.8±0.5***	2.4 ±0.4***	- 15.8 ±1.5***	- 12.3 ±1.5***
Коринфар	- 9.0 ±0.7***	- 4.8 ±0.5***	- 6.2±0.5***	- 4.3 ±0.5***	2.0 ±0.4***	- 17.3 ±1.5***	- 12.1 ±1.5***

Обозначения: АДс – систолическое АД, АДд – диастолическое АД, АДср. – среднее АД, АДп – пульсовое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИВАДс – индекс времени АДс, ИВАДд – индекс времени АДд; звездочками обозначена достоверность различий (***) - $p < 0,001$) на фоне терапии по сравнению с исходными данными.

Результаты

Полностью исследование завершили 127 человек. Выбыли из исследования 20 пациентов: отказ без объяснения причины – 7 человек, неэффективность терапии – 1 человек, побочные явления – 9 человек, другие причины – 3 человека.

Нифекард-XL в дозе 30 мг/день был эффективен у 108 пациентов, 29 больным потребовалось увеличение дозы препарата до 60 мг/день. Коринфар в дозе 30 мг/день был эффективен у 93 пациентов, увеличение дозы до 60 мг/день потребовалось 41 пациенту. Средняя доза Нифекарда-XL во время исследования составила $36,4 \pm 12,3$ мг/день, Коринфара – $39,2 \pm 13,9$ мг/день.

По данным разовых измерений АД, Нифекард-XL оказывал более выраженный эффект на систолическое АД, различия между препаратами были статистически значимыми ($p < 0,05$). По влиянию на диастолическое АД препараты были одинаково эффективны. На фоне приема обоих препаратов регистрировалось незначительное увеличение частоты сердечных сокращений, при этом влияние Нифекарда-XL на данный показатель было менее значительным, однако достоверной разницы между препаратами не отмечалось (табл. 1).

В табл. 2 представлены данные о влиянии обоих изученных препаратов на основные показатели суточного мониторинга АД. И Нифекард-XL, и Коринфар вызывали достоверное снижение систолического, диастолического и среднего АД, а также индексов времени систолического и диастолического

АД. Эффективность препаратов была примерно одинаковой, значимых различий между ними выявлено не было.

Во время исследования у 33-х пациентов были зарегистрированы неблагоприятные побочные явления. При лечении Нифекардом-XL зарегистрированы побочные явления у 11 больных, при лечении Коринфаром – у 22 больных, при этом у 6 пациентов побочные явления регистрировались на фоне приема обоих препаратов.

Всего было отмечено 49 случаев побочных явлений, из них 16 (33%) – на терапии Нифекардом-XL и 33 (67,4%) – на терапии Коринфаром (табл. 3). Следует отметить, что регистрируемые побочные явления были типичными для данного класса препаратов и во всех случаях не носили характера серьезных. В данном исследовании ни в одном случае неблагоприятных явлений не требовалось медикаментозной коррекции или отмены терапии.

Обсуждение

Результаты крупных контролируемых трайлов, проведенных в последнее время [4, 5], а также данные ряда мета-анализов [6, 7] подтвердили высокую эффективность и безопасность АК при лечении артериальной гипертонии. Это нашло отражение в том, что АК во всех последних международных [2] и национальных рекомендациях [1] включены в состав основных групп гипотензивных препаратов.

Проведенное нами исследование еще раз подтвердило высокую эффективность нифедипина в лечении артериальной гипертонии. Следует отметить, что настоящее исследование было методически строгим: оно использовало рандомизированный перекрестный метод, поэтому сравнение эффективности и безопасности обоих использованных препаратов по результатам этого исследования было вполне правомочным. Наше исследование показало, что оба использованных препарата, назначаемые в виде монотерапии, вызывали существенное и статистически значимое снижение АД. Это действие было очевидным как при разовых измерениях АД, так и при суточном мониторинге АД.

Очень важно, что для достижения такого эффекта нифедипин пролонгированного действия (Нифекард-XL) было достаточно принимать 1 раз в день, в

Таблица 3

Частота побочных эффектов

Побочный эффект	КОРИНФАР	НИФЕКАРД-XL
Покраснение лица	5	2
Чувство жара	5	1
Головная боль	9	4
Головокружение	4	2
Сердцебиение	5	2
Тахикардия	1	1
Слабость	-	1
Боль за грудиной	1	-
Тошнота	-	1
Изжога	-	1
Отеки	3	1
Всего случаев:	33	16

то время как для достижения такого же эффекта при использовании нифедипина обычной продолжительности действия его было необходимо принимать 3 раза в день. Известно, что приверженность лечению артериальной гипертонии в значительной степени зависит от удобства приема препарата [8]. Поэтому препараты продленного действия, которые можно принимать 1 раз в день, обладают неоспоримым преимуществом при длительном лечении этого заболевания.

Достоинства АК второго поколения не исчерпываются удобством их назначения. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что применение этих препаратов более безопасно, чем применение препаратов короткого действия [9, 10, 11]. Данные нашего исследования также подтверждают упомянутое выше: нифедипин продленного действия (Нифекард-XL) давал побочные эффекты практиче-

ски в 2 раза реже, чем нифедипин обычной продолжительности действия.

Изученный нами препарат нифедипина продленного действия — Нифекард XL — обладает еще одним несомненным достоинством: его стоимость относительно невысока, что весьма важно для пациентов при решении вопроса о выборе препарата для длительного лечения артериальной гипертонии.

Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что новая лекарственная форма нифедипина пролонгированного действия — Нифекард-XL — является эффективным, безопасным и доступным препаратом и может быть рекомендован для длительного лечения больных артериальной гипертонией. Использование препаратов такого типа должно стать безусловной альтернативой практикующемуся до сих пор назначению антагонистов кальция короткого действия.

Литература

1. Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report// JAMA 2003; 289: 2560-2572.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension// J. Hypertension 2003; 21: 1011-1053.
3. Brogden R.N., McTavish D.M. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris// Drugs 1995; 50: 495-512.
4. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomised 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: 366-372.
5. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic// JAMA 2002; 288: 2981-2997.
6. Opie L., Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 315-322.
7. Staessen J., Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials// Am. J. Hypertens. 2002; 15: 85S-93S.
8. Hansson L. "Why don't you do as I tell you?" Compliance and anti-hypertensive regimens// Internat. J. Clin. Practice 2002; 56: 191-196.
9. Krakoff L.R., Bravo E.L., Tuck M.L. et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the treatment of hypertension// Am. J. Hypertens. 1990; 3: 318S-325S.
10. Salvetti A, Virdis A, Taddei S. et al. Trough : peak ratio of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and nifedipine retard in essential hypertensive patients: an Italian multicentre study// J. Hypertens. 1996; 14: 661-667.
11. S.Mohiuddin, D.Hilleman. Substituting nifedipine-GITS for immediate release calcium-channel antagonists in patients with sta-

Поступила 10/11-2003