

## Эффективность и переносимость антагонистов кальция у мужчин и женщин с артериальной гипертензией

А.Е. Брагина, И.Г. Фомина, В.В. Матвеев

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

## Calcium antagonist effectiveness and tolerability in hypertensive men and women

A.E. Bragina, I.G. Fomina, V.V. Matveev

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

**Цель.** Сравнить эффективность и переносимость антагонистов кальция (АК) дигидропиридинового ряда первого и второго поколений: нифедипина с немедленным высвобождением (Нифедипин с НВ) и нифедипина пролонгированного действия (Нифекард XL), у больных артериальной гипертензией (АГ)

**Материал и методы.** В рандомизированном, открытом, сравнительном 8-недельном исследовании участвовали 73 мужчины и 74 женщины больных АГ I-II степеней. Средний возраст мужчин – 53,4±12,9 лет, женщин – 55,3±9,3. Продолжительность АГ 13,8±9,3 и 16,3±9,7 лет, соответственно. В зависимости от лечения Нифекардом XL в начальной дозе 30 мг/сут. (1 таблетка) или Нифедипином с НВ в дозе 30 мг/сут. (3 таблетки) больные были разделены на две группы. Для оценки антигипертензивного эффекта использовались стандартный метод измерения артериального давления (АД) и суточное мониторирование АД (СМАД).

**Результаты.** Через 8 недель терапии достоверно снизились систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) у мужчин и женщин, более выражено на фоне лечения Нифекардом XL; достоверно уменьшилась вариабельность (Var) САД в дневные часы. Обнаружена тенденция к большему росту Var САД у женщин из группы Нифедипина с НВ. Женщины обладали более высокой комплаентностью при приеме Нифекарда XL – 99,8±7,9% vs 96,4±6,3% на фоне лечения Нифедипином с НВ. Частота побочных эффектов при лечении Нифекардом XL у мужчин и женщин достоверно не различалась.

**Заключение.** Высокие показатели комплаентности, сравнительно низкая эффективная доза, а, следовательно, лучшая переносимость, позволяют рекомендовать Нифекард XL для лечения АГ у мужчин и женщин.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, мужчины и женщины, антагонисты кальция первого и второго поколения.

**Aim.** To compare effectiveness and tolerability of first- and second-generation dihydropyridine calcium antagonists (CA): instant-release nifedipine (Nifedipine IR) and slow-release nifedipine (Nifecard XL), in patients with arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** This 8-week randomized, open, comparative trial included 73 men and 74 women with Stage I-II AH; mean age was 53.4±12.9 and 55.3±9.3 years, AH duration - 13.8±9.3 and 16.3±9.7 years, respectively. All participants received either Nifecard XL (initial dose 30 mg/d, 1 tablet), or Nifedipine IR (30 mg/d, 3 tablets). Antihypertensive effect was assessed by office blood pressure (BP) measurement and 24-hour BP monitoring (BMP).

**Results.** After 8 weeks of treatment, systolic and diastolic BP (SBP, DBP) reduced significantly in males and females, especially in Nifecard XL group. Daytime SBP variability also decreased. SBP variability tended to increase in females receiving Nifedipine IR. Women were more compliant to Nifecard XL therapy than to Nifedipine IR treatment: 99.8±7.9% vs 96.4±6.3%, respectively. Adverse effect rate was similar in males and females receiving Nifecard XL.

**Conclusion.** High compliance, relatively low effective dose, low adverse effect rate, and better tolerability allow to recommend Nifecard XL for AH treatment in men and women.

**Key words:** Arterial hypertension, men and women, first- and second-generation calcium antagonists.

Проблема старения населения актуальна для большинства развитых стран. В США в 1990г в возрасте > 65 лет находилось ~ 4% населения, в то время как к 2030г прогнозируют увеличение этого показателя до 17% [1]. В этой связи предполагают, что ~ 75% своего рабочего времени американские терапевты будут тратить на обслуживание пациентов пожилого возраста [2]. Учитывая то, что соотношение пожилых мужчин и женщин составляет 68/100, немаловажной является проблема особенностей тактики лечения больных женщин пожилого возраста [3].

Проблемам лечения артериальной гипертензии (АГ) и выбора оптимального антигипертензивного препарата у женщин в пожилом возрасте посвящено много работ, в т.ч. ряд крупномасштабных исследований, проведенных в соответствии с требованиями доказательной медицины: MRC (Medical Research Council study), TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) и др. Ни в одном из них не было выявлено половых различий эффективности и переносимости основных классов антигипертензивных препаратов [4-6].

Данные статистики свидетельствуют о том, что у женщин с АГ в постменопаузе антагонисты кальция (АК) в качестве монотерапии используются в 16% случаев, диуретики – в 14%, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – в 14%,  $\beta$ -адреноблокаторы – в 9% [7,8]. Подобный выбор антигипертензивной терапии определяется особенностями АГ у этой категории больных, которые проявляются высоким периферическим сопротивлением сосудов (ПСС) и задержкой натрия в организме [9,10], что делает предпочтительным использование препаратов с вазодилатирующими и натрийуретическими свойствами. Высокая распространенность постменопаузального метаболического синдрома [11] диктует необходимость выбора метаболически нейтральных препаратов.

Решение о выборе препарата для лечения АГ должно базироваться не только на патогенетических особенностях АГ, но и на спектре возможных побочных эффектов и переносимости терапии. Результаты исследования TOMHS свидетельствуют о том, что распространенность побочных эффектов антигипертензивных препаратов у женщин в два раза выше, чем у мужчин [5].

Препараты с преимущественно сосудорасширяющими свойствами, в т.ч. АК, особенно дигидропиридинового ряда, могут усугублять приливы [12]; на фоне приема АК у женщин чаще, чем у мужчин, развиваются отеки лодыжек [13].

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности и переносимости АК дигидропиридинового ряда первого и второго поколений у мужчин и женщин с АГ.

## Материал и методы

В рандомизированное, открытое, сравнительное исследование продолжительностью 8 недель были включены 73 мужчины и 74 женщины с эссенциальной АГ I-II степеней по классификации ВОЗ/МОАГ 1999. Средний возраст мужчин  $53,4 \pm 12,9$  лет, женщин -  $55,3 \pm 9,3$  лет, продолжительность АГ  $13,8 \pm 9,3$  и  $16,3 \pm 9,7$  лет соответственно, распространенность АГ II степени 50,7% и 50% соответственно. До начала исследования антигипертензивная терапия использовалась у 87,7% мужчин и у 94,6% женщин.

В исследование не были включены больные АГ III степени, симптоматической АГ, ишемической болезнью сердца: стабильной стенокардией IV функционального класса (ФК), нестабильной стенокардией, перенесшие инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, страдающие нарушениями сердечного ритма и проводимости, сердечной недостаточностью III-IV ФК по NYHA, перенесшие инсульт в течение последних 6 месяцев, беременные и кормящие грудью женщины, больные с непереносимостью или аллергическими реакциями на препараты из группы дигидропиридиновых АК, а также пациенты, неготовые к сотрудничеству.

Все больные давали информированное согласие на участие. Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации.

После вводного периода продолжительностью 7-10 дней, в течение которого систематическую антигипертензивную терапию не проводили, больные были распределены на группы, получавшие нифедипин в виде лекарственной формы с постоянным и контролируемым высвобождением активного вещества (Нифекард XL, ЛЕК, Словения) в начальной дозе 30 мг/сут. (1 таблетка) или нифедипин (Нифедипин, Балканфарма, Болгария) в лекарственной форме с немедленным высвобождением (НВ) активного вещества в начальной дозе 30 мг/сут. (3 таблетки). Эффективность препарата оценивалась через 14-16, 28-32 и 42-44 дня после начала терапии путем определения клинического артериального давления (АД) стандартным методом в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОАГ 1999. При отсутствии в эти сроки адекватной реакции на лечение – сохранение АД > 150/90 мм рт.ст. или снижение < 20 мм рт.ст. для систолического АД (САД) и/или < 10 мм рт.ст. для диастолического АД (ДАД) доза препаратов увеличивалась до 60 мг/сут. (в 2 приема в группе Нифекарда XL и в 3 приема в группе Нифедипина с НВ). На протяжении всего исследования другие антигипертензивные препараты не назначались.

Обследование производилось в конце вводного периода до начала приема препарата и через 12 недель

терапии на фоне лечения. Антигипертензивный эффект оценивался с помощью суточного мониторирования АД (СМАД).

Для СМАД использовали аппарат SpaceLabs Inc (США) с последующей компьютерной обработкой данных и оценкой стандартных показателей.

Учитывали побочные эффекты, под которыми подразумевали появление новых или усугубление имевшихся объективных или субъективных симптомов во время активного лечения. Переносимость препаратов также оценивалась пациентами как: отличная, хорошая, удовлетворительная и неудовлетворительная. Анализировали приверженность лечению по формуле  $[\text{количество принятых таблеток}/(\text{количество дней лечения} \cdot \text{количество таблеток в сутки}) \cdot 100\%]$ .

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью программы SPSS 10. Все данные анализировали методом описательной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Для оценки достоверности различий использовали дисперсионный анализ, непараметрический критерий Вилкоксона и критерий  $\chi^2$ . Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Нифекард XL получали 37 мужчин и 38 женщин, Нифедипин с НВ – 36 мужчин и 36 женщин. Исходные характеристики всех четырех групп достоверно не различались и представлены в таблице 1.

Через 8 недель терапии результаты СМАД свидетельствовали о достоверном снижении САД и ДАД во всех четырех группах (таблица 2). Обращало на себя внимание более выраженное снижение САД и ДАД на фоне Нифекарда XL по сравнению с Нифедипином с НВ как у мужчин, так и у женщин. У женщин эти различия были статистически достоверны: степень снижения САД за 8 недель лечения Нифекардом XL была достоверно выше ( $p=0,014$ ), чем в группе Нифедипина с НВ. Были выявлены аналогичные различия динамики ДАД ( $p=0,009$ ).

Динамика показателей variability (Var) АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне лечения представлена на рисунках 1 и 2. В группе, принимавшей Нифекард XL, отмечено достоверное уменьшение Var САД за дневные часы у женщин и мужчин ( $p < 0,001$ ), остальные показатели Var практически не изменились после 8 недель приема Нифекарда XL. В группе, лечившихся Нифедипином с НВ, у мужчин и женщин наблюдалось достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение Var САД за дневные часы, остальные показатели Var в основном увеличились, но статистически недостоверно. Обращало на себя внимание тенденция к более выраженному росту показателей Var у женщин, принимавших Нифедипин с НВ.

Нифекард XL назначали в более низкой дозе по сравнению с Нифедипином с НВ как мужчинам, так и женщинам:  $32,7 \pm 6,9$  мг по сравнению с  $35,5 \pm 6,8$  мг ( $p=0,085$ ) и  $33,2 \pm 6,3$  мг по сравнению с  $36,3 \pm 7$  мг ( $p=0,049$ ) соответственно.

Выявлены характерные для АК побочные эффекты: головная боль, ощущение жара, покраснение лица, реже отеки ног. За время наблюдения побочные эффекты были зарегистрированы у 7 мужчин (18,9%) и 7 женщин (18,4%), принимавших Нифекард XL. У пациентов, использующих Нифедипин с НВ, распространенность побочных эффектов составила: 13,9% ( $n=5$ ) и 33,3% ( $n=12$ ), соответственно. Переносимость исследуемых препаратов по оценке пациентов представлена в таблице 3. Переносимость Нифекарда XL и Нифедипина с НВ у мужчин различалась недостоверно. Переносимость Нифекарда XL женщинами оказалась достоверно лучше, чем Нифедипина с НВ ( $p=0,000$ ,  $\chi^2$ ). Переносимость Нифекарда XL мужчинами и женщинами достоверно не

Таблица 1

Характеристика групп сравнения в исходном состоянии

	Нифекард XL		Нифедипин с НВ	
	мужчины (n=37)	женщины (n=38)	мужчины (n=36)	женщины (n=36)
Возраст	54±13	56±9	53±14	54±11
Продолжительность АГ, г	14±9	16±10	14±10	17±10
АГ II степени, %	51	50	53	53
САД, мм рт.ст.	155±10	155±13	154±9	156±12
ДАД, мм рт.ст.	96±6	98±6	95±5	96±7
ЧСС, уд/мин	72±8	74±7	70±8	74±8

Таблица 2

Динамика показателей АД и ЧСС через 8 недель лечения

	Нифекард XL		Нифедипин с НВ	
	мужчины (n=37)	женщины (n=38)	мужчины (n=36)	женщины (n=36)
ΔСАД, мм рт.ст.	-23,9±10,4	-23,6±6,3	-20,7±9,9	-19,3±8,3*
ΔДАД, мм рт.ст.	-15,5±8,3	-17,8±8,4	-12,1±6,9	-12,3±9,1**
ΔЧСС, уд/мин	2,6±6,7	4±8,1	3,6±7,9	3,2±10,4

Примечание: \*p<0,05 по сравнению с группой женщин, принимавших Нифекард XL, \*\*p<0,01 по сравнению с группой женщин, принимавших Нифекард XL.

отличалась. Однако отмечено, что мужчины достоверно лучше, чем женщины, переносят лечение Нифедипином с НВ (p=0,000,  $\chi^2$ ).

Комплаентность на фоне обоих исследуемых препаратов у мужчин не различалась и составила 99,7±1,9% в группе, Нифекарда XL, и 99,5±1,7% в группе, получавшей Нифедипина с НВ. У женщин получены достоверно более высокие показатели комплаентности на фоне приема Нифекарда XL, которые составили 99,8±7,9% по сравнению с 96,4±6,3% на фоне лечения Нифедипином с НВ (p=0,045).

### Обсуждение

Полученные результаты согласуются с опубликованными ранее данными о сопоставимой антигипертензивной эффективности АК у мужчин и женщин [4-6]. Применение АК, особенно дигидропиридинового ряда, у женщин старших возрастных групп имеет патогенетическое обоснование, поскольку АГ у данной категории больных характеризуется высоким ПСС, задержкой натрия и в большинстве

случаев развивается или прогрессирует на фоне дефицита эндогенных эстрогенов, обладающих свойствами АК [14].

Наиболее распространенные побочные эффекты АК дигидропиридинового ряда связаны с периферической вазодилатацией и компенсаторной активацией симпатической нервной системы (СНС), что усугубляет вегетативный дисбаланс, характерный для женщин в постменопаузе, страдающих АГ. Есть данные о повышении возбудимости гипоталамо-гипофизарных структур и активности СНС [15,16] у данной категории пациентов, сопровождающейся увеличением базального уровня норадреналина в плазме крови и большим приростом его концентрации в ответ на стресс [17].

Однако, эти побочные эффекты наиболее характерны для короткодействующих представителей первого поколения дигидропиридиновых АК [18,19]. В исследовании INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) на фоне лечения Нифедипином-GITS показано изменение

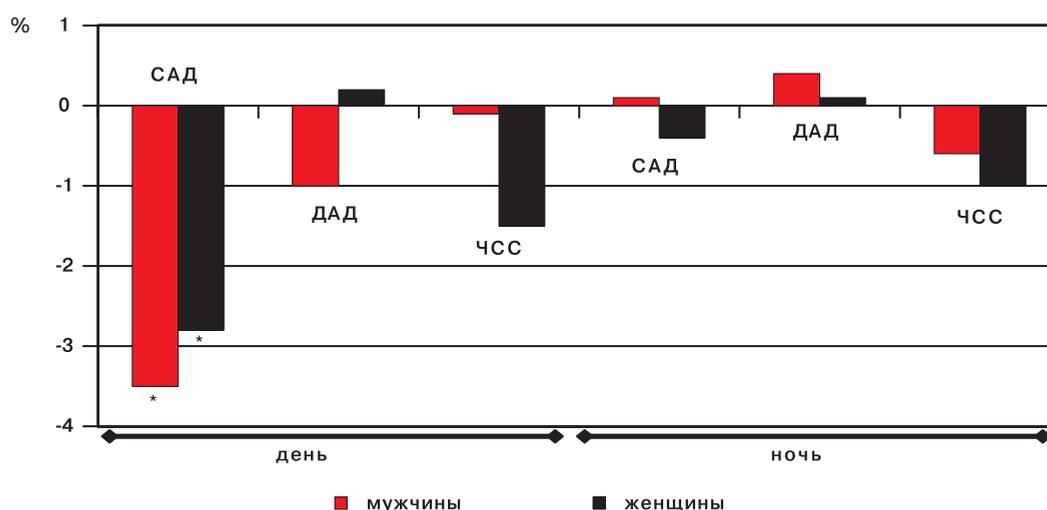


Рис. 1 Динамика Вар САД, ДАД и ЧСС за дневные и ночные часы (% от исходных величин) у мужчин и женщин после 8 недель лечения Нифекардом XL.

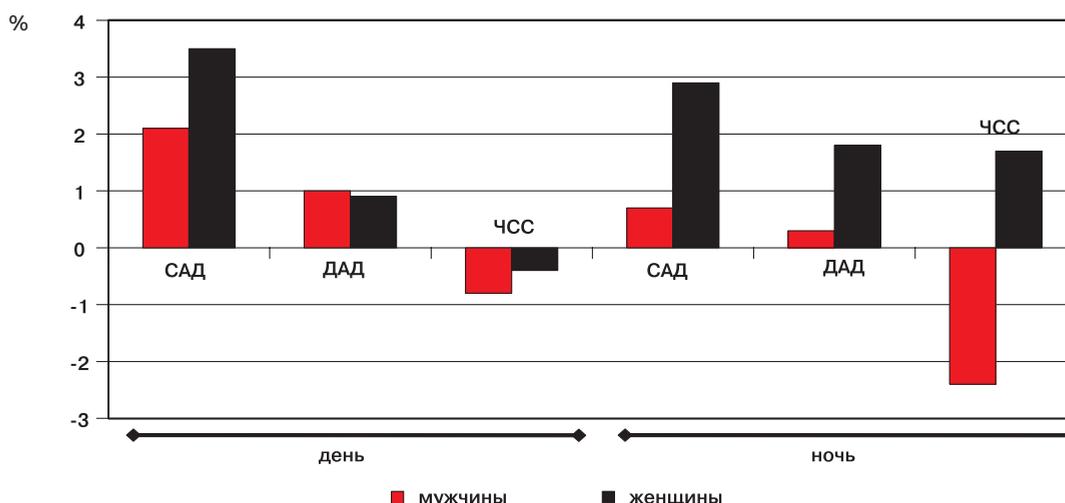


Рис. 2 Динамика Вар САД, ДАД и ЧСС за дневные и ночные часы (% от исходных величин) у мужчин и женщин после 8 недель лечения Нифедипином с НВ

вариабельности сердечного ритма (ВСР) [20], свидетельствующее об уменьшении активности СНС, а также хорошая переносимость препарата и низкая распространенность его побочных эффектов.

В настоящем исследовании обращало на себя внимание повышение Вар АД на фоне Нифедипина с НВ, в то время как у пациентов, принимавших Нифекард XL, Вар АД либо не изменялась, либо уменьшалась. Вар АД является важным фактором, зависящим от активности вегетативной нервной системы [21]: относительное или абсолютное преобладание симпатикотонии реализуется повышением Вар АД. Таким образом, увеличение Вар АД на фоне приема Нифедипина с НВ является косвенным признаком активации СНС, наблюдавшейся как у мужчин, так и у женщин, однако, более выражено у женщин. Эти явления сопровождались большей распространенностью побочных эффектов и достоверно худшей переносимостью женщинами Нифедипина с НВ по сравнению с мужчинами и с группой пациенток, получавших Нифекард XL.

Обращала на себя внимание достоверно более низкая доза Нифекарда XL необходимая для достижения сопоставимой с Нифедипином с НВ степени снижения АД. Этот факт свидетельствует о высокой эффективности пролонгированной формы препарата при однократном дозировании, что способствует сотрудничеству пациентов, подтверждением чему являются показатели комплаентности, которая на фоне приема Нифекарда XL была достоверно выше, чем при использовании Нифедипина с НВ. Немаловажным является то, что назначение более низких эффективных дозировок препарата позволяет избежать развития побочных эффектов, которые в случае АК являются дозозависимыми [22], что способствует улучшению переносимости терапии.

Таким образом, высокие показатели комплаентности у женщин, лечившихся Нифекардом XL, по сравнению с Нифедипином с НВ, обусловлены более низкой эффективной дозой, позволяющей уменьшить количество побочных эффектов, как следствие этого, лучшей переносимостью лечения и удобным

Таблица 3

Переносимость Нифекарда XL и Нифедипина с НВ у мужчин и женщин с АГ

	Нифекард XL		Нифедипин с НВ	
	мужчины (n=37)	женщины (n=38)	мужчины (n=36)	женщины (n=36)
Отличная	83,8%	84,2%	88,9%	63,9%
Хорошая	13,5%	5,3%	11,1%	33,3%
Удовлетворительная	2,7%	10,5%	-	2,8%

в отличие от Нифедипина с НВ режимом дозирования.

### Выводы

- Нифекард XL одинаково эффективен у мужчин и женщин с АГ.
- Нифекард XL более эффективен у женщин, страдающих АГ, чем Нифедипин с НВ.

### Литература

1. US Bureau of the Census Projections of the population of the United States: 1997 to 2050. Current Population Reports Government Printing Office. Washington DC; 25-704.
2. Lowenstein SR, Schreir RW. Social and political aspects of aging. In: Schreir RW, ed. Clinical Internal Medicine in the Aged. WB Saunders Co., Philadelphia 1982; 1-25.
3. Miles TP, Bernard MA. Morbidity, disability, and health status of black. American elderly: a new look at the oldest-old. J Am Geriatr Soc 1992; 40: 1047.
4. Medical Research Council Working Group Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Br Med J 1985; 291: 2572-7.
5. Neaton JP, Grimm RH, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. JAMA 1993; 270: 713-24.
6. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated "systolic" hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255-64.
7. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension 2000; 36(5): 780-9.
8. Al-Azzawi F. The menopause and its treatment in perspective. Postgrad Med 2001; 77(907): 292-304.
9. Клименченко Н.И. Влияние заместительной гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе: Автореф дисс канд мед наук. Москва 1996.
10. Вебер В.Р. Возрастные и биоритмологические особенности гипертонической болезни у мужчин и женщин. Автореф дисс докт мед наук. Новосибирск 1992; 36 с.
11. Маличенко С.Б., Овчинникова С.Г. Постменопаузальный метаболический синдром: новые возможности терапии. Фарматека 2004; 6(84): 73-8.
12. Кириченко А.А. Лечение гипертонической болезни у женщин в постменопаузе. Практик врач 2003; 1: 5-8.
13. Calhoun DA, Oparil S. Gender and blood pressure. In: Hypertension primer. Izzo J.L., Black H.R. (eds). Dallas 2003; 253-7.
14. Wood MJ; Cox JI- HRT to prevent cardiovascular disease. What studies show, how to advise patients. Postgrad med 2000; 108(3): 59-72.
15. Ильина Э.М. Генез вегетативно-сосудистых расстройств у больных с климактерическим синдромом. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1986.
16. Ткаченко Н.М. Состояние вегетативной нервной системы при физиологическом течении климактерического периода и климактерическом синдроме. Москва 1988; 65-157.
17. Назаренко Н.В., Туева Р.С. Особенности артериальной гипертензии и обмен катехоламинов у больных патологическим климаксом. Пермь: Пермский мед институт. Сб науч тр 1983; 140: 43-5.
18. Lindqvist M, Kahan T, Melcher A, Hjemdahl P. Acute and chronic calcium antagonists treatment elevates sympathetic activity in primary hypertension. Hypertension 1994; 24: 287-96.
19. Van der Lee R, Kam KL, Pfaffendorf M, Van Zwieten PA. Differential time course of the vasodilatation action of various calcium antagonists. Fundam Clin Pharmacol 1998; 12: 607-12.
20. Brown MJ, Palmer C, Castaigne, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium channel blockers or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366-72.
21. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al. Blood pressure variabilities in normotensive and hypertensive human beings. Circ Res 1983; 53: 96-104.
22. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ 2003; 28: 1427-34.

Поступила 24/04-2006