

Нифедипин: что показал 30-летний опыт клинического использования

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ. Москва, Россия

Nifedipine: 30 years of clinical experience

S.Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

В статье приводятся данные об основных фармакологических свойствах нифедипина, показаниях к его назначению. Особое внимание уделяется различиям между существующими лекарственными формами этого препарата. Анализируется существующий опыт длительного лечения нифедипином с учетом его влияния на исходы заболевания.

Ключевые слова: антагонисты кальция, нифедипин, лекарственные формы, клиническое применение.

The article contains information on main pharmacological properties of nifedipine, its indications, specific features of various medicinal forms. The present experience of long-term nifedipine treatment is analyzed, according to its influence on clinical outcomes.

Key words: Calcium antagonists, nifedipine, medicinal forms, clinical use.

В начале 2005г исполнилось 30 лет с начала использования в клинике нифедипина. Этот препарат был синтезирован в 1967г фармакологами компании Байер [1]. Он очень быстро завоевал популярность среди врачей и до настоящего времени является одним из самых часто назначаемых препаратов в кардиологии.

Фармакологические свойства

Нифедипин — представитель антагонистов кальция. Он относится к подгруппе так называемых дигидропиридинов. От двух других подгрупп антагонистов кальция — бензотиазепинов (дилтиазем) и фенилалкиламинов (верапамил) дигидропиридины отличает: во-первых, существенно более выраженные вазодилатирующие свойства; во-вторых, отсутствие влияния на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость; в-третьих, значительно меньшая способность угнетать сократимость левого желудочка. Эти отличия в существенной степени определяют особенности клинического применения дигидропиридинов вообще и нифедипина в частности.

Различные лекарственные формы

Для многих лекарственных препаратов эффективность и безопасность в значительной

степени зависят от того, в какой лекарственной форме они назначаются. Для нифедипина выбор лекарственной формы особенно актуален. Еще в 80-х годах 20 века было продемонстрировано, что фармакологическое действие нифедипина зависит не только (и не столько) от того, какая концентрация в крови создается после его назначения, сколько от того, как быстро нарастает и спадает его концентрация. При быстром нарастании концентрации нифедипина в крови, что наблюдается при назначении его в виде быстрорастворимых капсул и обычных таблеток (именно эти лекарственные формы нифедипина появились в первую очередь, они до сих пор достаточно широко распространены в клинике) наблюдается достаточно резкое снижение артериального давления (АД) и одновременно рефлекторное увеличение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), выражающееся в появлении тахикардии и ряда побочных явлений, таких как головная боль, покраснение кожи, чувство жара [2].

При медленном поступлении нифедипина в кровь (лекарственные формы пролонгированного действия) АД также снижается, хотя и не столь быстро, однако при этом в значи-

© Марцевич С.Ю., 2005

e-mail: oganov@online.ru

тельно меньшей степени увеличивается симпатикотония, соответственно выраженность тахикардии при этом значительно меньше. Аналогично, при быстром исчезновении нифедипина из крови, что имеет место при приеме короткодействующих лекарственных форм, как правило, существенно увеличивается тонус симпатического отдела ВНС, что в ряде случаев может вызвать неблагоприятные эффекты, в первую очередь появление, так называемого, феномена «рикошета».

Оригинальным препаратом нифедипина является Адалат® (Байер АГ, Германия). В настоящее время он уже не выпускается в виде короткодействующих капсул, а доступен в виде двух лекарственных форм: умеренно пролонгированного действия: Адалат®-СЛ (форма выведения рапид-ретард), продолжительность действия 12-16 ч, назначается 2 раза в сутки и значительно пролонгированного действия, так называемая, гастроинтестинальная терапевтическая система — ГИТС, коммерческое название в России ОСМО-Адалат®, продолжительность действия > 24 ч, назначается 1 раз в сутки.

Последняя лекарственная форма обладает не только очень длительным, но и равномерным эффектом за счет способности поддерживать равномерную концентрацию в крови (рисунок 1) [3]. ГИТС-форма нифедипина использовалась в крупных контролируемых исследованиях, среди которых в первую очередь надо назвать INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) и ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS).

Показания к использованию в клинике

Главными показаниями к назначению дигидропиридинов являются артериальная гипертензия (АГ) и стенокардия напряжения у больных, страдающих хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Дигидропиридины в соответствии со всеми международными рекомендациями по лечению АГ входят в состав основных групп антигипертензивных препаратов. Дополнительными показаниями к их назначению, т.е. показаниями, заставляющими врача сделать выбор в пользу этой группы препаратов, считают пожилой возраст, изолированную систолическую АГ, наличие стенокардии, атеросклероз периферических сосудов, в т.ч. сонных артерий, беременность [4]. Последнее обстоятельство имеет большое

практическое значение, т. к. дигидропиридины являются фактически единственной группой антигипертензивных препаратов, которые можно назначать беременным женщинам с АГ.

Нифедипин при лечении АГ хорошо сочетается с диуретиками, β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина, т.е. практически со всеми современными группами антигипертензивных препаратов. Использование нифедипина в комбинациях с перечисленными выше препаратами позволяет назначать меньшие его дозы и, следовательно, уменьшить риск побочных эффектов.

Нифедипин обладает отчетливым антиангинальным действием. Способности этого препарата предупреждать или значительно урезать приступы стенокардии и сокращать потребность больных в приеме нитроглицерина, а также повышать переносимость физической нагрузки (ФН) были убедительно продемонстрированы в ряде исследований, проводившихся в начале 80 годов [5]. По выраженности антиангинального эффекта дигидропиридины не уступают двум другим основным группам антиангинальных препаратов — β -адреноблокаторам и нитратам.

Поскольку β -адреноблокаторы в соответствии со всеми международными рекомендациями по лечению ИБС являются основными препаратами для назначения таким больным (они обладают не только антиангинальным действием, но и способны улучшать прогноз заболевания), часто возникает вопрос, какие препараты — нитраты или дигидропиридиновые антагонисты кальция необходимо добавлять к β -адреноблокаторам для получения более выра-

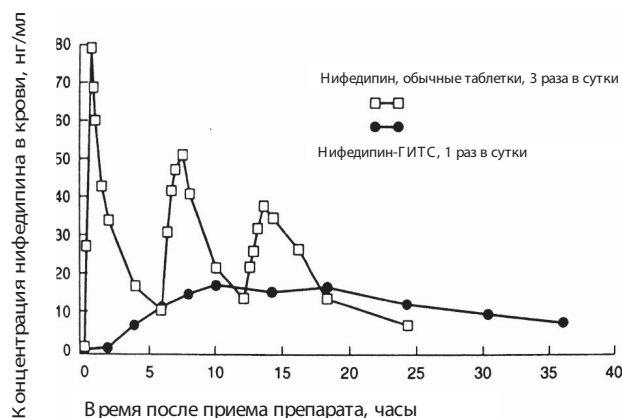


Рис. 1 Концентрация нифедипина в крови при приеме обычных таблеток (3 раза в сутки) и лекарственной формы ГИТС (1 раз в сутки).

Таблица 1

Побочные действия нифедипина пролонгированного действия (форма ГИТС, препарат ОСМО-Адалат®) и таблеток обычной продолжительности действия (Кордипин®) [13]

	Нифедипин-ГИТС (ОСМО-Адалат®)	Нифедипин (обычные таблетки)
Головокружение	0	3
Головная боль	2	8
Чувство жара	1	4
Учащение приступов стенокардии	1	1
Тахикардия	3	5
Отеки на ногах	1	1
Запоры	3	0
Слабость, утомляемость	2	4
Сонливость	2	3
Учащенное мочеиспускание	1	1
Шум в ушах	0	1
Кардиалгия	2	2
Всего	18	33

женного антиангинального эффекта. Рекомендации по лечению стабильной стенокардии напряжения Американской ассоциации кардиологов [6], признавая равную эффективность этих двух групп препаратов, советуют отдавать предпочтение дигидропиридинам, т.к. они, в отличие от нитратов, способны поддерживать эффект в течение 24 часов.

Недавно проведенное исследование у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения, в котором был использован рандомизированный, перекрестный метод, продемонстрировало еще одно преимущество дигидропиридинов по сравнению с нитратами: вероятность развития привыкания к антиангинальному эффекту нифедипина была значительно меньше таковой у нитратов [7].

Следует не забывать, что в реальной клинической практике дигидропиридиновые антагонисты кальция нередко становятся средствами «выбора» еще и потому, что их можно использовать тогда, когда противопоказан прием других групп препаратов, например, β -адреноблокаторов при наличии синдрома слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокады, бронхиальной астмы. Дигидропиридины иногда могут быть назначены тогда, когда противопоказан прием не только β -адреноблокаторов, но и недигидропиридиновых антагонистов кальция — верапамила и дилтиазема (синдром слабости синусового узла, выраженная атриовентрикулярная блокада).

Влияние на исход заболевания

Задачей современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является не только, а часто и не столько, воздействие на симптомы того или иного заболевания, но и улучшение его прогноза, т.е. предотвращение тяжелых осложнений — инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ) и пр. Поэтому знание того, как то или иное лекарство влияет на исходы заболевания при длительном, регулярном применении является абсолютно обязательным для любого врача.

Вопрос о эффекте антагонистов кальция на прогноз ССЗ обсуждается давно. Первые исследования по оценке влияния дигидропиридинов на прогноз заболевания, были проведены при ИБС: нестабильной стенокардии и остром ИМ, однако они не дали желаемого результата, поскольку в них не удалось доказать положительное влияние нифедипина на прогноз этих заболеваний. Необходимо отметить, что в этих работах использовались лекарственные формы нифедипина короткого действия. В исследовании HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial) было показано, что назначение нифедипина в лекарственной форме короткого действия в виде монотерапии по 10 мг 6 раз в сутки больным нестабильной стенокардией увеличивало риск развития ИМ, в связи с этим исследование было прервано досрочно [8].

В исследованиях SPRINT (Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial) и SPRINT-2 также было показано, что назначение

нифедипина в остром периоде ИМ или в ранние сроки после перенесенного ИМ не влияло на прогноз заболевания или даже ухудшало его [9]. Такой результат, правда, наблюдался лишь тогда, когда нифедипин назначался без β -адреноблокаторов. После окончания этих исследований стало очевидным, что дигидропиридины не следует назначать при нестабильной стенокардии и остром ИМ, во всяком случае, в виде короткодействующих лекарственных форм и без комбинации их с β -адреноблокаторами.

Дальнейшие исследования с дигидропиридинами были направлены на изучение их влияния при хронически протекающих заболеваниях: АГ и ИБС. В этих работах использовались только препараты второго поколения. Следует отметить, что ни в одном не было выявлено отрицательного влияния дигидропиридинов, так называемые, «первичные конечные точки», т.е. исходы заболевания, принятые как основные в конкретных исследованиях. Нифедипин в качестве базового препарата использовался в двух крупнейших исследованиях, в обоих он назначался в форме ГИТС.

В крупном, многоцентровом исследовании INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) изучалась эффективность длительного лечения нифедипином-ГИТС у > 6 тыс. больных АГ, показано, что более чем трехлетний прием этого препарата у значительной части больных в виде монотерапии приводит к стойкому снижению АД; выраженность антигипертензивного эффекта в группе нифедипина-ГИТС не отличалась от таковой в группе сравнения, где базовым препаратом был комбинированный диуретик ко-амилосид [10]. В исследовании INSIGHT различия во влиянии на первичные конечные точки между группой, получавшей нифедипин-ГИТС, и группой, лечившейся диуретиками, отсутствовали. Поскольку из ранее проведенных исследований известно, что диуретики существенно улучшают прогноз больных АГ, можно косвенно заключить, что нифедипин-ГИТС обладает таким же действием.

В исследовании INSIGHT было показано, что нифедипин-ГИТС замедляет процесс кальцификации коронарных артерий, т.е. обладает антиатеросклеротическим действием.

Частота побочных эффектов в обеих группах больных по данным исследования INSIGHT была одинаковой. Причиной пре-

кращения лечения нифедипином-ГИТС чаще служили периферические отеки, возникавшие обычно в начальном периоде лечения; причина отмены диуретика — метаболические нарушения и нарушение функции почек. Примечательно, что в группе больных, лечившихся нифедипином-ГИТС, реже регистрировались новые случаи сахарного диабета.

Не менее интересным представляется исследование ACTION, одно из немногих, в котором изучался эффект тех или иных видов лечения на течение стабильно протекающей ИБС [11]. В этом исследовании 7665 больным с подтвержденной ИБС к современному лечению (β -адреноблокаторы, аспирин, гиполипидемические препараты, в части случаев — нитраты) добавляли либо нифедипин-ГИТС (60 мг в сутки) либо плацебо. Длительность наблюдения ~6 лет. Первичной конечной точкой служили смерть от любой причины, острый ИМ, рефрактерная стенокардия, вновь развившаяся сердечная недостаточность, МИ, реваскуляризация периферических артерий.

Присоединение нифедипина, по данным исследования ACTION, было безопасным и в целом хорошо переносилось больными. Не обнаружено влияние нифедипина на вероятность развития первичной конечной точки. Добавление нифедипина, однако, существенно снижало потребность в выполнении коронароангиографии (КАГ) и операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), а также предупреждало развитие сердечной недостаточности (вторичные конечные точки). Это, по мнению авторов исследования, подтверждает способность дигидропиридиновых антагонистов кальция, нифедипина в частности, тормозить процесс атеросклероза. Возможно также, что снижение потребности в проведении КАГ и операции АКШ объяснялось выраженным антиангинальным эффектом нифедипина-ГИТС, однако доказать это могли бы только пробы с дозированной ФН, но они не были запланированы в протоколе исследования.

Побочные действия

Побочные действия нифедипина были изучены достаточно хорошо в самом начале его клинического использования. Стоит отметить крупное исследование Terry R. [12], результаты которого были опубликованы в 1982 г. В это исследование были включены > 3 тыс. больных

стенокардией, в т.ч. 2187 больных со стенокардией, рефрактерной к лечению обычными дозами нитратов и β -адреноблокаторов. Срок лечения нифедипином (использовалась лекарственная форма короткого действия) колебался от 1 дня до 5 лет (в среднем 4,4 месяца). Суточные дозы составляли 10-240 мг. Отмечено, что у 60% больных нифедипин не давал никаких побочных эффектов. У 12,1% больных при приеме нифедипина возникало головокружение, у 7,7% появились отеки на ногах, 7,5% предъявляли жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, у 7,4% пациентов отмечалось чувство жара. Усиление стенокардии при приеме нифедипина регистрировали у 1,2% больных.

Как отмечено выше, переносимость и безопасность современных препаратов нифедипина второго поколения значительно лучше, чем у его лекарственных форм короткого действия. В таблице 1 представлена частота побочных действий двух лекарственных форм нифедипина — нифедипина-ГИТС (ОСМО-Адалата®) и обычных таблеток нифедипина, зарегистрированных в двойном слепом, рандомизированном, перекрестном исследовании у 30 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Срок лечения каждой лекарственной формой составлял 1 месяц [13]. Очевидно,

что переносимость ОСМО-Адалата® была практически в два раза выше, чем переносимость лекарственной формы короткого действия.

Выводы и реальная клиническая практика

Длительный опыт использования нифедипина подтвердил эффективность и безопасность этого препарата при лечении больных АГ и хронической ИБС. В настоящее время абсолютно очевидно, что препараты нифедипина второго поколения значительно удобнее в применении (возможность назначения 1 раз в сутки) и существенно более безопасны. Только для препаратов второго поколения доказана способность положительно влиять на исходы заболевания.

Несмотря на это, в реальной клинической практике врачи продолжают отдавать предпочтение короткодействующим лекарственным формам нифедипина [14]; именно они, как это ни удивительно, до сих пор составляют более половины от всех продаж дигидропиридиновых антагонистов кальция. Таким образом, к сожалению, нельзя утверждать, что больные, принимающие в настоящее время нифедипин, получают от него ту пользу, которую действительно можно было бы получить, назначая современные лекарственные формы этого препарата.

Литература

1. Vater W, Kroneberg G, Hoffmeister F, et al. Zur Pharmacologie von 4-(2-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihidropyridin-3,5-dicarbonsauredim ethylester (Bay a 1040, Nifedipine). *Arzneim. Forsch* 1972; 22: 1-8.
2. Kleinbloesem CH, van Brummelen P, Faber H, Breimer DD. Pharmacokinetics and hemodynamic effects of long-term nifedipine treatment in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9: 202-8.
3. Krakoff LR, Bravo EL, Tuck ML, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 318S-25.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
5. Stone P, Turi ZG, Muller JE. Efficacy of nifedipine therapy for refractory angina pectoris. *Am Heart J* 1982; 104: 672-81.
6. ACC/ANA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2003; 41: 159-68.
7. Попов И.В. Сравнение возможности развития привыкания к изосорбида динитрату и нифедипину, назначаемых в лекарственных формах пролонгированного действия, у больных стабильной стенокардией напряжения. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2004.
8. The Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double-blind, placebo-controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986; 56: 400-13.
9. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT). A randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988; 9: 354-64.
10. Brown MJ, Palmer CR, 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: 366-72.
11. Poole-Wilson P, Lubsen J, Kirwan B, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-57.
12. Terry R. Nifedipine therapy in angina pectoris: evaluation of safety and side effects. *Am Heart J* 1982; 104: 681-9.
13. Марцевич С.Ю., Семенова Ю.Э., Кутишенко Н.П. Новый препарат нифедипина пролонгированного действия — нифедипин-ГИТС. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования у больных со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология* 2001; 4: 23-6.
14. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А. Проблема выбора лекарственного препарата при лечении артериальной гипертензии. *Кардиоваск тер профил* 2004; 3(3) ч.1: 100-4.

Поступила 28/02-2005