

Особенности влияния различных форм нифедипина на вариабельность артериального давления у больных артериальной гипертензией

И.Г.Фомина, А.Е.Брагина

Кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова
(ректор – акад. РАН и РАМН М.А.Пальцев)

Критерием приемлемости лекарственного препарата для лечения артериальной гипертензии (АГ) является не только высокая антигипертензивная эффективность, но и наличие протективных свойств, подразумевающих способность замедлять или предотвращать прогрессирование поражения органов-мишеней (ПОМ) или вызывать их обратное развитие. В современной кардиологии наличие ПОМ рассматривается в качестве важнейшего фактора, определяющего прогноз и тактику лечения АГ. Развитие ПОМ обусловлено не только наличием АГ и степенью повышения артериального давления (АД), но и рядом других переменных, среди которых следует отметить вариабельность АД.

Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что вариабельность АД представляет собой независимый фактор риска ПОМ, определяющий развитие гипертрофии левого желудочка, а также усугубляющий тяжесть ретинопатии и нефропатии [1, 2]. Это послужило основанием для того, чтобы одним из требований к современному антигипертензивному препарату считалось отсутствие неблагоприятного влияния на вариабельность АД [2, 3].

Данные о влиянии различных антигипертензивных препаратов на вариабельность АД противоречивы. Существует мнение о том, что вариабельность АД не связана с кальциевым механизмом и, соответственно, не зависит от антагонистов кальция (АК) [4]. С другой стороны, имеются данные о том, что пролонгированный АК фелодипин оказывает разнонаправленное нормализующее воздействие на вариабельность АД [5].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния АК дигидропиридинового ряда I и II поколения на вариабельность АД у больных АГ.

Материалы и методы

В рандомизированное открытое сравнительное исследование продолжительностью 8 нед были включены 147 больных (73 мужчины и 74 женщины) с эссенциальной АГ I–II степени (по классификации ВОЗ-МОАГ, 1999 г). Средний возраст больных составил 55 ± 13 лет, средняя продолжительность заболевания составила $10,4 \pm 5,7$ года (от нескольких месяцев до 15 лет). На момент включения в исследование антигипертензивную терапию получали 134 (91,2%) человека.

В исследование не включали больных АГ III степени (по классификации ВОЗ-МОАГ, 1999 г), симптоматической АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией IV функционального класса, нестабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда в течение последних 6 мес, страдающих нарушениями сердечного ритма и проводимости (в том числе фибрилляцией предсердий), сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов (по NYHA), перенесших инсульт в течение последних 6 мес, беременных и кормящих грудью женщин, больных с непереносимостью или аллергическими реакциями на препараты из группы дигидропиридиновых АК, а также пациентов с недостаточной готовностью к сотрудничеству.

Все пациенты дали информированное согласие на участие. Исследование соответствовало требованиям Хельсинской декларации.

После вводного периода продолжительностью 7–10 дней, в течение которого систематическую антигипертензивную терапию не проводили, больных рандомизировали в группы активного вмешательства. Пациентам группы А назначали нифедипин в виде лекарственной формы с постоянным и контролируемым высвобождением аморфного активного вещества (нифедипин XL, "Lek", Словения) в начальной суточной дозе 30 мг (1 таблетка в сутки). Пациенты группы Б получали препарат сравнения – нифедипин в лекарственной форме с немедленным высвобождением (нифедипин, "Balkanpharma", Болгария) активного вещества в начальной суточной дозе 30 мг (3 таблетки в день). Эффективность препарата оценивали через 14–16, 28–32 и 42–44 дня после начала терапии путем определения клинического АД стандартным методом в соответствии с рекомендациями ВОЗ-МОАГ (1999 г). При отсутствии в означенные сроки адекватного ответа на терапию – сохранение АД $>150/90$ мм рт.ст. или снижение менее 20 мм рт.ст. для систолического АД (САД) и/или менее 10 мм рт.ст. для диастолического АД (ДАД) – дозу препаратов увеличивали до 60 мг/сут (в два приема в группе А и в три приема в группе Б). На протяжении всего исследования применение других антигипертензивных препаратов было запрещено.

Обследование производили в конце вводного периода до начала приема препарата и через 12 нед терапии на фоне приема препарата. Антигипертензивный эффект оценивали с помощью суточного мониторирования АД (СМАД).

СМАД проводили с помощью аппарата SpaceLabs Inc (США) с последующей компьютерной обработкой данных. Оценивали среднесуточные показатели САД, ДАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), средние показатели САД и ДАД за дневные и ночные часы. Вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время рассчитывали как стандартное отклонение от среднего значения АД. За верхнюю границу нормальной вариабельности АД принимали следующие значения: для САД за день 15 мм рт.ст., за ночь 15 мм рт.ст., для ДАД за день 14 мм рт.ст., за ночь 12 мм рт.ст. [6]. Пациентов относили к группе с повышенной вариабельностью АД при превышении хотя бы одного из четырех клинических значений. Интервалы между измерениями АД в период бодрствования составляли 15 мин, в период ночного сна – 30 мин. За период бодрствования произвольно был выбран интервал между 7 и 22 ч, за период ночного сна – между 22 и 7 ч.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с помощью программы SPSS 10. Все данные анализировали методом описательной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее средноквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности различий использовали дисперсионный анализ, непараметрический критерий.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Характеристика	Группа А (n=75)	Группа Б (n=72)
Возраст, лет	54,3±13,2	55,4±11,8
Продолжительность АГ, лет	9,8±5,7	10,5±4,7
Мужчины, %	39,3	50
Число курящих, %	28	29,2
Индекс массы тела, кг/м ²	27,5±4,3	27,4±4,3
Офисное САД, мм рт ст	154,3±11,6	155,4±11,1
Офисное ДАД, мм рт ст	96,5±5,8	95,7±6,2
ЧСС, уд/мин	33,8±6,6	72,9±7,9

Таблица 2. Исходные показатели СМАД

Показатель	Группа А (n=75)	Группа Б (n=72)
Среднесуточные		
САД, мм рт ст	148,3±14,4	148,8±14,9
ДАД, мм рт ст	87,8±10,8	87,9±10,9
ЧСС, уд/мин	75,5±9,7	74,8±9,1
СНС САД, %	10,2±6,4	8,4±7,4
СНС ДАД, %	10,1±9,5	8,7±7,5
Дневные		
САД, мм рт ст	152,4±14,6	152,3±14,8
ДАД, мм рт ст	87,5±15,7	89,7±10,9
ЧСС, уд/мин	77,4±10,1	76,4±10,2
Вариабельность САД, мм рт ст	17,7±5,9	17,5±5,9
Вариабельность ДАД, мм рт ст	10,9±3,9	11,3±3,9
Вариабельность ЧСС, уд/мин	11,3±4,1	12,5±4,2
Ночные		
САД, мм рт ст	136,4±16,2	139,9±17,8
ДАД, мм рт ст	80,7±14,3	81,9±12,8
ЧСС, уд/мин	69,4±11,4	68,9±8,1
Вариабельность САД, мм рт ст	14,6±6,6	14,2±5,7
Вариабельность ДАД, мм рт ст	9,4±3,9	8,9±4,9
Вариабельность ЧСС, уд/мин	9±8,1	9±4,1

Примечание: СНС – симпатическая нервная система

рий Вилкоксона и критерий χ^2 . Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$

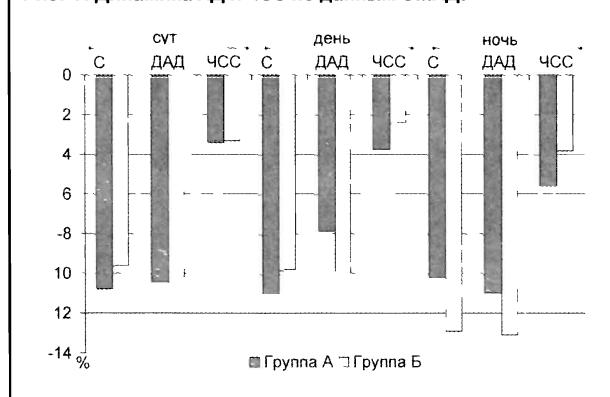
Результаты исследования

Исходные параметры в группах А и Б статистически достоверно не различались (табл. 1). Показатели СМАД, проведенного в конце вводного периода до начала лечения, были также сопоставимыми (табл. 2).

Исследование полностью завершили 138 пациентов. Одна пациентка из группы А выбыла в связи с плохой переносимостью процедуры СМАД, 3 пациента (2 в группе А и 1 в группе Б) – в связи с развитием побочных эффектов препаратов (ощущение приливов, головная боль, изжога), еще 5 (2 в группе А и 3 в группе Б) – по причинам немедицинского характера. Титрование дозы до 60 мг в сутки произведено у 17 (22,7%) пациентов в группе А и у 28 (38,9%) в группе Б. Суточная доза исследуемого препарата, применявшаяся в группе А, оказалась достоверно ($p = 0,044$) ниже, чем в группе Б: 33,3±6,9 и 35,7±7,4 мг соответственно. Через 8 нед терапии целевое АД зарегистрировано у 58 (82,9%) человек в группе А и у 49 (72,1%) в группе Б.

Результаты СМАД подтвердили достоверное ($p < 0,001$) снижение САД и ДАД в обеих группах за сутки в целом, а также за дневной и ночной интервалы мониторингирования (рис. 1).

Рис. 1. Динамика АД и ЧСС по данным СМАД.



Исходные значения вариабельности АД и ЧСС в группах А и Б были сопоставимы ($p > 0,05$), данные представлены в табл. 3.

После 8 нед лечения исследуемыми препаратами выявлена достоверная, но разнонаправленная динамика вариабельности САД в дневные часы в группе А отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение этого параметра, а в группе Б – достоверное ($p < 0,001$) его увеличение. Вариабельность САД, ДАД и ЧСС в ночные часы, а также вариабельность ДАД и ЧСС в дневные часы изменилась недостоверно ($p > 0,05$). Несмотря на это, после 8 нед лечения вариабельность САД, ДАД и ЧСС за дневной интервал мониторингирования в группе А оказалась достоверно ниже, чем в группе Б ($p < 0,05$).

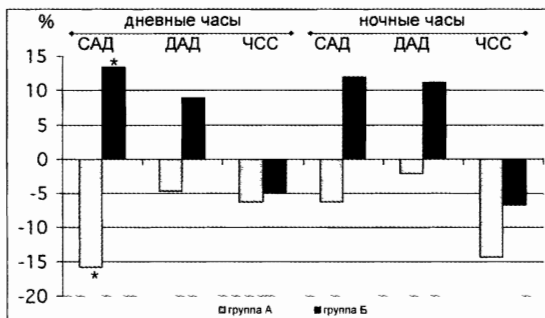
Повышенная вариабельность САД и/или ДАД была выявлена у 26 (37,3%) пациентов в группе А и у 27 (39,7%) в группе Б. Динамика вариабельности САД, ДАД и ЧСС в группах с исходно повышенной и нормальной вариабельностью на фоне терапии пролонгированным нифедипином и нифедипином короткого действия представлена в табл. 4. В группе с исходно высокой вариабельностью САД/ДАД на фоне нифекарда XL выявлено статистически достоверное снижение вариабельности САД ($p < 0,001$) и ДАД ($p < 0,005$) за дневное и ночное время. При этом все показатели вариабельности достигли нормальных значений: < 15 мм рт ст для вариабельности САД, < 14 мм рт ст для вариабельности ДАД за день и < 12 мм рт ст для вариабельности ДАД за ночь. На фоне нифедипина короткого действия у пациентов с исходно высокой вариабельностью САД/ДАД статистически достоверно снизилась только вариабельность ДАД за день и за ночь ($p < 0,05$), вариабельность САД за дневное время не изменилась, а за ночное – уменьшилась недостоверно. При этом нормальных значений (< 14 мм рт ст) достигла только вариабельность ДАД за дневное время.

У пациентов с исходно нормальной вариабельностью САД и ДАД в группе А эти показатели достоверно не изменились, а в группе Б статистически достоверно увеличились ($p < 0,005$). При этом после 8 нед терапии нифедипином короткого действия у пациентов с исходно нормальной вариабельностью САД за день и за ночь зарегистрировано увеличение этого показателя выше нормальных величин (см. табл. 4).

Таблица 3. Динамика вариабельности АД и ЧСС на фоне лечения

Вариабельность	Группа А (n=70)		Группа Б (n=68)	
	исходно	после 8 нед	исходно	после 8 нед
САД днем, мм рт ст	17,7±5,9	14,9±4,5***	17,5±5,9	20,2±5,2***
ДАД днем, мм рт ст	10,9±3,9	10,4±3,1	11,3±3,9	12,3±3,1
ЧСС днем, уд/мин	11,3±4,1	10,6±3,5	12,5±4,2	11,9±4,2
САД ночью, мм рт ст	14,6±6,6	13,7±7,4	14,2±5,7	15,9±6,7
ДАД ночью, мм рт ст	9,4±3,9	9,2±3,4	8,9±4,9	9,9±3,5
ЧСС ночью, уд/мин	9±8,1	7,7±4,5	9±4,1	8,4±4,2

Примечание: *** – $p < 0,001$

Рис. 2. Динамика variability АД и ЧСС (* $p < 0,05$).

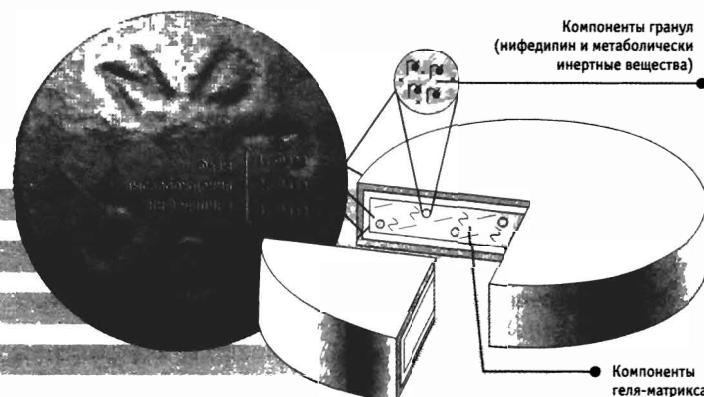
Результаты и обсуждение

По данным литературы, у больных АГ вариабельность АД достоверно выше, чем у лиц с нормальными показателями АД. Более того, у значительной части больных гипертонией (до 75%) регистрируется повышенная вариабельность АД [1, 7, 8]. В нашем исследовании вариабельность АД зарегистрирована почти у 40% пациентов.

Считается, что повышенная вариабельность ассоциируется с изменениями органов-мишеней [1–3, 6]. Показано, что у пациентов с мягкой АГ и повышенной вариабельностью АД по сравнению с пациентами с нормальной вариабельностью АД при условии сопоставимых значений офисного и мониторного АД отмечается существенно большая распространенность атеросклеротических изменений сонных артерий, сосудов глазного дна и эхокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка [6].

Вариабельность АД определяется функционированием многих систем организма, наиболее важными из которых являются центральная (кора головного мозга и ретикулярная формация) и автономная нервная система. Помимо этого, на формирование вариабельности АД оказывают влияние флуктуации общего периферического сопротивления сосудов, сердечного выброса, ЧСС, суточные колебания потребности в кровоснабжении головного мозга и других органов, а также циркадианная активность баро-, хемо-, альфа- и бета-рецепторов сердечно-сосудистой системы [7]. Тем не менее считается, что вариабельность АД в первую очередь зависит от активности вегетативной нервной системы и в особенности от активности ее парасимпатического звена [7]. Относительное или абсолютное преобладание симпатических влияний реализуется повышением вариабельности АД и как результат повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений АГ.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о сходной эффективности представителей I и II поколения АК дигидропиридинового ряда в отношении уровня АД (см. рис. 1). Важнейшие различия эффектов этих препаратов были обнаружены при анализе их влияния на вариабельность АД, который выявил разнонаправленность их действия (рис. 2). На фоне нифедипина короткого действия зарегистрировано увеличение вариабельности САД и ДАД за дневные и ночные часы, в том числе достоверное увеличение дневной вариабельности САД. В противоположность этому, на фоне пролонгированного нифекарда ХЛ все показатели вариабельности АД снизились (достоверно только вариабельность САД за дневные часы). В результате этого дневная вариабельность САД, ДАД и ЧСС в конце исследования в группе Б оказалась достоверно выше, чем в группе А. Благоприят-



СЛОЖНОЕ строение — НОРМАЛЬНОЕ давление



Нифекард ХЛ —

это препарат для лечения артериальной гипертонии, стабильной и вазоспастической стенокардии, который действует в течение суток.

Противопоказания: артериальная гипотония, гиперчувствительность к нифедипину, тяжёлый стеноз аортального клапана, обструктивная кардиомиопатия.

Побочные эффекты: головная боль, покраснение кожи, головокружение, тошнота, слабость, периферические отеки.



новая компания в составе «Сандоз»

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.
Представительство «Лек д.д.» в РФ:
119002 Москва, Староконоушенный пер.,
д.10/10, стр.1; тел.: (095) 258 84 84;
факс: (095) 258 84 85
www.lekpharma.ru

Подлежит обязательной сертификации

Таблица 4. Динамика вариабельности АД и ЧСС на фоне лечения в зависимости от исходного уровня этих показателей

Вариабельность	Группа А		Группа Б	
	исходно	после 8 нед	исходно	после 8 нед
Пациенты с исходно высокой вариабельностью АД				
САД днем, мм рт ст	21,8±4,9	14,9±4,7***	21,5±4,7	21,5±4,6
ДАД днем, мм рт ст	15,9±2,5	12,8±3,6**	15,6±2,2	13,4±2,6*
ЧСС днем, уд/мин	14,4±4,6	11,3±3,2*	15,4±4,2	11,5±4,6*
САД ночью, мм рт ст	20,2±4,2	13,7±5,7***	21,2±2,8	18,1±8,5
ДАД ночью, мм рт ст	13,4±3,3	11,2±3,6*	14,7±3,7	12,2±3,9*
ЧСС ночью, уд/мин	10,5±5,5	8,6±5,5	10,6±5,2	10,5±4,6
Пациенты с исходно нормальной вариабельностью АД				
САД днем, мм рт ст	13,6±3,4	14,9±4,5	13,1±3,6	19,0±5,6***
ДАД днем, мм рт ст	9,3±2,8	9,6±2,5	9,9±3,2	11,9±3,3**
ЧСС днем, уд/мин	10,3±3,4	10,4±3,7	11,7±3,8	12,1±4,1
САД ночью, мм рт ст	12,1±5,9	13,8±8,1	11,8±4,3	15,1±5,9**
ДАД ночью, мм рт ст	7,9±2,9	8,3±3,2	6,7±3,4	8,9±2,9***
ЧСС ночью, уд/мин	8,5±8,8	7,4±4,2	8,5±3,6	8,4±4,2

Примечание *** – $p < 0,001$, ** – $p < 0,005$, * – $p < 0,05$

ное влияние на ряд пролонгированных АК на повышенную вариабельность АД показано в ряде исследований, в том числе на примере фелодипина [5, 9], амлодипина, исрадицина, нитрендипина и дилтиазема SR [8, 10, 11]

Результаты анализа влияния исследуемых препаратов на вариабельность АД в зависимости от ее исходных значений оказались еще более демонстративными. При исходно высокой вариабельности АД пролонгированный препарат нифедипина (нифедкард ХЛ) вызывал достоверное снижение и, что существенно, нормализацию дневной и ночной вариабельности САД и ДАД. Принципиально важным фактом является отсутствие влияния нифедкарда ХЛ на вариабельность АД у пациентов с ее исходно нормальным уровнем. В противоположность этому, короткодействующий нифедипин вызвал достоверное увеличение всех параметров вариабельности АД у пациентов с ее исходно нормальным значением, в том числе вариабельности САД сверхнормы, тем самым увеличив сердечно-сосудистый риск у данной категории пациентов.

Сходное разнонаправленное, нормализующее действие пролонгированных АК дигидропиридинового ряда на вариабельность АД показано в работе ЖД Кобалавы и соавт. (1999 г.) на примере фелодипина [5].

Подобное влияние пролонгированного АК нифедкарда ХЛ на вариабельность АД может объясняться его фармакокинетическими свойствами и действием на вегетативную нервную систему. Стабильность концентрации в крови активного действующего вещества, обеспечиваемая нифедкардом ХЛ, позволяет избежать колебаний АД вследствие изменения концентрации препарата. Действительно, имеются данные о том, что у 87–93% пациентов показатель Т/Р (trough-to-peak) для нифедкарда ХЛ более 50%. Более того, у большей части больных показатель Т/Р приближается к значению 100%, что свидетельствует о равномерном снижении АД в течение суток и отсутствии отрицательного влияния препарата на вариабельность АД, подтверждающая обоснованность дозы и однократный режим приема препарата.

Компенсаторная симпатикотония при приеме АК дигидропиридинового ряда – наиболее частый побочный эффект этой антигипертензивной группы. Однако наиболее характерным этот эффект является для короткодействующих представителей I поколения [12, 13], что подтверждается нашими результатами, демонстрирующими повышение вариабельности АД при приеме нифедипина короткого действия. В противоположность этому, пролонгированный нифедкард ХЛ вызвал снижение вариабельности АД, что является косвенным признаком нормализации вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Ранее нами установлено, что изменения вариабельности сердечного ритма на фоне нифедкарда ХЛ свидетельствуют о достоверном увеличении парасимпатической активности и тенденции к сни-

жению симпатической стимуляции сердечно-сосудистой системы [14]. Сходные результаты получены в исследовании INSIGHT при анализе вариабельности сердечного ритма на фоне лечения нифедипином-GITS [15]. При этом еще раз следует подчеркнуть важность состояния парасимпатического звена для формирования вариабельности АД [7].

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что при сходном влиянии на уровень АД нифедипин короткого действия оказывает неблагоприятное влияние на вариабельность АД в отличие от пролонгированного АК нифедкарда ХЛ, вызывающего нормализацию вариабельности АД и тем самым устраняющего дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных АГ.

Литература

1. Fratolla A, Parati G, Gaspardi C et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J Hypertens* 1993, 11: 1133–7.
2. Parati G, Pompidossi O, Albini E et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability and severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987, 5: 93–8.
3. Parati G, Ulian L, Santucci C et al. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995, 13 (Suppl 4): 527–34.
4. Lee D, Lu Z-W, De Quattro V. Neural mechanisms in primary hypertension. Efficacy of α -blockade with doxazosin during stress. *Am J Hypertens* 1996, 6 (*1): 47–53.
5. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.: 1999.
6. Рогоза АН, Никольский ВП, Оценкова ЕВ и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии (методические вопросы). Под ред. Г.А.Арабидзе и О.Ю.Аткова. М.: РКНПКМЗ РФ, 1997.
7. Mancini G, Ferrari A, Gregori L et al. Blood pressure variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983, 53: 96–104.
8. Olbmskaya LI, Khapaev BA. Changes of 24-hour blood pressure in essential hypertensives under prolonged calcium blockers. *Am J Hypertens* 1997, 10 (4, Pt II): P 666.
9. Panmarale G, Puddu PE, Monti F et al. 24-hour antihypertensive efficacy of felodipine 10 mg extended release. The Italian InterUniversity Study. *J Cardiovascular Pharmacol* 1996, 27 (2): 255–61.
10. Clement D, de Buyezere M, Dupriez D. Influence of drugs on blood pressure variability. *J Hypertens* 1994, 12 (suppl 8): S49–S53.
11. Parati G, Ravogli A, Groppelli A et al. Blood pressure variability: clinical implications and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertension* 1994, 12 (Suppl 5): S35–S40.
12. Lindqvist M, Kaban T, Melcher A, Hjemdahl P. Acute and chronic calcium antagonists treatment elevates sympathetic activity in primary hypertension. *Hypertension* 1994, 24: 287–96.
13. Van der Lee R, Kam KL, Pfaffendorf M, Van Zuijlen PA. Differential time course of the vasodilatation action of various calcium antagonists. *Fundam Clin Pharmacol* 1998, 12: 607–12.
14. Мухомов НА, Фомина ИГ, Люсов ВА и др. Динамика показателей суточного ритма артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией на фоне лечения новой формой нифедипина. *Рос кард журнал* 2003, 6 (44): 38–42.
15. Brown MJ, Palmer C, Castagne 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.