

А.А. Серажим ... Возможность применения лацидипина у больных ИБС

Возможность применения лацидипина - антагониста кальция второго поколения у больных ишемической болезнью сердца, страдающих стабильной стенокардией напряжения

А.А. Серажим, Н.П. Кутишенко, И.Е. Колтунов, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ.
Москва, Россия

Possibility of the use of lacidipin - calcium antagonist of the second generation in patients with ischemic heart disease suffering from stable exertional angina (pectoris)

A.A. Serazhim, N.P. Kutishenko, I.E. Koltunov, S.Yu. Martsevich

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

Цель исследования. Изучить возможность применения, эффективность и безопасность препарата второго поколения дигидропиридиновых антагонистов кальция - лацидипина (ЛП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения (СН).

Материалы и методы. В исследование были включены 29 пациентов с ИБС, типичной СН II функционального класса (ФК) - 12 и III ФК - 17 больных. Все больные прошли 2 курса лечения дигидропиридиновыми препаратами пролонгированного действия, подбор эффективных доз лечения осуществлялся с помощью фармакодинамических исследований (ФДИ). Нифедипин-ретард (НФ-Р) назначался в разовой дозе 20 мг, с дальнейшим титрованием до 40 мг и приемом 2 раза в день. ЛП назначался в разовой дозе 2 мг с дальнейшим титрованием до 4 мг однократно. ФДИ выполнялись через 1 час (ч), 5ч, 12ч для НФ-Р и 24ч для ЛП.

Результаты. Полностью закончили программу 27 больных. Эффективной разовой дозой для ЛП у 14 больных была доза 2 мг, доза 4 мг у 14 больных. Эффективная разовая доза НФ-Р составила 20 мг у 20 больных, и 40 мг у 7 пациентов. Суточная доза ЛП составила 2 мг у 14 и доза 4 мг у 14 больных, суточная доза НФ-Р 40 мг была эффективной у 20, а доза 80 мг у 7 больных. После однократного приема обоих препаратов на всех часах исследования отмечался достоверный прирост нагрузки. После регулярного приема через 1ч НФ-Р и ЛП имел место статистически достоверный по сравнению с плацебо прирост продолжительности нагрузки; через 5ч действие ЛП более заметно, чем действие НФ-Р. После 12ч при регулярном приеме эффект НФ-Р был незначительным, в отличие от ЛП, который продолжал действовать. Оба препарата достоверно снижали систолическое артериальное давление (САД) после однократного приема НФ-Р через 1ч и 5ч, после однократного приема ЛП через 5ч. После длительного лечения САД оставалось сниженным через 1ч на фоне лечения НФ-Р, через 5ч на фоне терапии ЛП. Эти снижения САД были достоверными по сравнению с плацебо. Прослеживается тенденция к большему количеству побочных эффектов во время лечения НФ-Р.

Заключение. Препарат ЛП обладает антиангинальной активностью в дозе 2-4 мг при длительном лечении в течение месяца, препарат лучше переносится, чем НФ-Р.

Ключевые слова: нифедипин-ретард, лацидипин, стенокардия напряжения, пробы с нагрузкой на тредмиле.

Aim of the study. To study the possibility of use, efficacy and safety of the second generation dihydropyridine calcium antagonist medication - Lacidipin (LP) in patients with ischemic heart disease (IHD) and stable exertional angina (pectoris) (EA).

Material and methods. 29 patients with IHD, typical EA of II functional class (n=12) and III class (n= 17) were included in the study. All patients were treated with 2 courses of dihydropyridine medications with prolonged action. The effective dose selection was achieved by means of pharmacodynamical studies (PDI). Nifedipine retard (NF-R) was prescribed in one-time dose of 20 mg, with further titration to 40 mg and 2 times a day intake.

© Коллектив авторов, 2003

ГНИЦ ПМ МЗ РФ;
e-mail: oganov@online.ru

Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда

LP was prescribed in one-time dose of 2 mg, with further titration to once-a-day intake of 4 mg. PDI were performed after 1 h, 5 h, 12 h for NF-R and 24 h for LP.

Results. 27 patients have completed the program. Effective one-time dose for LP in 14 patients was 2 mg dose, for 14 patients - dose 4 mg. Effective one-time dose for NP-R in 20 patients was 20 mg dose, for 7 patients - dose of 40 mg. The daily dose of 2 mg of LP was effective in 14 patients, 4 mg - in 14 patients. The daily dose of 20 mg of NF-R was effective in 20 patients, 80 mg - in 7 patients. After the single intake of both medications reliable increase of load was determined in all time points of the study. During the regular intake of NF-R and LP after 1 h statistically reliable increase of load in comparison with placebo was determined; after 5 h the effect of LP was more remarkable, then the effect of NP-R. After 12 h after regular intake of medications, the effect of NP-R was insignificant in contrast to LP, which was still effective. Both medications reliably decreased systolic arterial pressure (SAP) after single intake of NP-R after 1 h and 5 h, and after single intake of LP after 5 h. After prolonged treatment SAP stayed depressed after 1 h with NP-R and after 5 h with LP. These reductions of SAP were reliable in comparison with placebo. The tendency towards a greater number of side effects during the treatment with NP-R was observed.

Conclusion. LP possess antianginal activity in dose 2-4 mg during prolonged 1 month treatment, this medication has better tolerance then NP-R.

Keywords: Nifedipine retard, Lacidipin, stable exertional angina (pectoris), physical stress test on treadmill

Антагонисты кальция играют важную роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Группа дигидропиридиновых антагонистов кальция является наиболее многочисленной среди них.

Главными показаниями к применению дигидропиридиновых антагонистов всегда были артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Их эффективность как антиангинальных препаратов и возможность использования как препарата выбора для больных стабильной стенокардией напряжения (СН) были доказаны в многоцентровом исследовании КИАП (Кооперативное исследование по изучению антиангинальных препаратов), которое выполнялось по программе отдела профилактической фармакологии. В этом исследовании показано, что у 19% больных стабильной СН II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, нифедипин оказался самым эффективным препаратом, существенно превосходил по антиангинальному эффекту бета-блокаторы (ББ) и нитраты. У 37% больных его эффективность была сравнима с эффективностью нитратов и ББ [1,2,3].

В течение последних лет происходит постоянное активное увеличение арсенала средств этого класса. Препараты второго поколения имеют преимущества в плане продолжительности действия до 24 и более часов. Эти формы назначаются 1-2 раза в сутки, что, несомненно, делает их предпочтительнее, повышая приверженность пациентов к лечению. Из второго поколения антагонистов кальция дигидропиридинового ряда в ка-

честве антиангинального средства используются препараты: амлодипин, фелодипин и др. Лацидипин (ЛП) — представитель последней генерации дигидропиридиновых антагонистов кальция с успехом применяется для лечения АГ, однако у больных ИБС ранее никогда не использовался.

Целью исследования было изучить возможность применения ЛП, антагониста кальция второго поколения, у больных ИБС со стабильной СН.

Материал и методы

В исследование были включены 29 больных, 1927-1955 гг. рождения, ИБС и типичной СН II (12 больных) и III (17 больных) ФК. 22 больных перенесли инфаркт миокарда (ИМ). 7 больным ранее выполнена коронароангиография (КАГ). У всех больных проба с дозированной физической нагрузкой (ФН) на тредмиле была положительной: во время нее развивался типичный приступ загрудинных болей, сопровождавшийся появлением депрессии сегмента ST горизонтального или косонисходящего типа более чем на 1 мм. У 13 больных имелась сопутствующая АГ, не требовавшая ни в одном случае дополнительного регулярного приема антигипертензивных препаратов, кроме исследуемых.

В исследование не включались больные, перенесшие ИМ менее 3 месяца назад, больные с нестабильной стенокардией, с клинически выраженной сердечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, нарушенной функцией печени или почек, а также больные с плохой воспроизводимостью проб с ФН и с индивидуальной непереносимостью нифедипина.

Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Каждый больной подписывал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

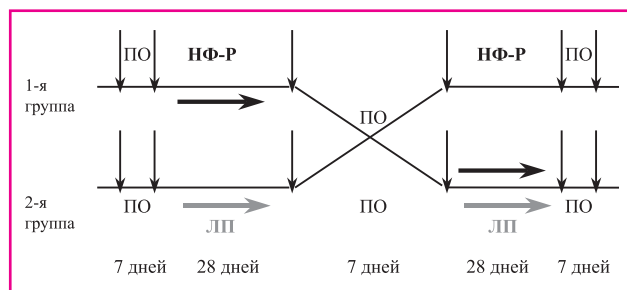
Исследование проводилось с помощью рандомизированного, двойного слепого, перекрестного, плацебо контролируемого метода. За 7 дней до начала исследования больным отменялись все антиангинальные

А.А. Серажим ... Возможность применения лацидипина у больных ИБС

препараты, за исключением сублингвального нитроглицерина с целью купирования приступов стенокардии, и назначалось плацебо. Затем всех пациентов случайным методом распределяли в группу лечения нифедипином умеренной продолжительности действия НФ-Р (Кордафлекс®-ретард, ЭГИС, Венгрия) или в группу лечения ЛП (Лацидипин®, Смит Кляйн Бичем Консамер, Испания). После этого больным, получавшим НФ-Р, назначался ЛП, а больным, получавшим ЛП, назначался НФ-Р (рисунок 1).

Длительность курса терапии каждым препаратом — 28 дней. Между двумя курсами в каждой группе лечения предусматривался период отмены продолжительностью 7 дней. Во время периодов отмены: перед каждым курсом лечения, между ними и после них, длительностью 7 дней каждый, назначалось плацебо, на фоне которого проводились фармакодинамические исследования (ФДИ) согласно протоколу. Если больной досрочно прекращал один из курсов лечения из-за побочного действия лекарства, то ему все равно назначался второй курс лечения, независимо от результатов первого курса.

НФ-Р назначали 2 раза в день (в 8:00 и 20:00), ЛП — 1 раз в день (в 8:00), в 20:00 больные принимали плацебо. Разовые дозы препаратов подбирались индивидуально, с помощью повторных проб с ФН-ФДИ. Каждое ФДИ представляло собой пробы с ФН на тредмиле после приема препарата. После приема НФ-Р нагрузочные тесты выполнялись через 1, 5 и 12 часов (ч), а после приема ЛП — через 1, 5 и 24 ч. Методика ФДИ была подробно описана ранее [4]; критерием прекращения всех проб с ФН служил типичный приступ стенокардии средней интенсивности. Продолжительность ФН оценивали по следующим критериям: Т1 — появление ангинозной боли за грудиной, т.е. начало развития типичного приступа стенокардии; Т2 — развитие приступа стенокардии средней интенсивности (2 балла) — окончание нагрузки; Т ST — появление характерной депрессии сегмента ST горизонтального и косонисходящего типа, глубиной не менее 1 мм. В качестве критерия эффективности препарата ис-



Примечание: вертикальные стрелки обозначают пробы ФДИ на тредмиле, производимые согласно протоколу исследования через 1ч, 5ч, 12/24ч после приема препаратов; горизонтальные стрелки обозначают периоды лечения препаратами, равные 28 дням; ПО - период отмены всех антиангинальных препаратов, кроме плацебо и сублингвальных таблеток нитроглицерина для купирования приступов стенокардии, равный 7 дням; ЛП - период лечения лацидипином, равный 28 дням; НФ-Р - период лечения нифедипином-ретард, равный 28 дням; перекрест линий рисунка обозначает перекрестный дизайн исследования, согласно которому обе группы пациентов проходят лечение обоими препаратами.

Рис. 1 Схема исследования

пользовался прирост продолжительности нагрузочной пробы после однократного его приема (в сравнении с пробой, проведенной на фоне приема плацебо) не менее чем на 120 сек, хотя бы на одной точке проведения ФДИ или 1ч, или 5ч, или 12/24ч [5].

Каждому больному в период отмены выполняли ФДИ с плацебо и с разовой дозой одного из изучаемых препаратов. НФ-Р назначался в дозе 20 мг, ЛП — 2 мг. Препараты считали эффективными в том случае, если после их приема продолжительность хотя бы одной пробы с ФН была не менее чем на 120 сек больше продолжительности аналогичной пробы, проведенной в день приема плацебо. При неэффективности первой дозы препарата проводили ФДИ с увеличенной разовой дозой препарата — 40 мг НФ-Р и 4 мг ЛП. ФДИ выполняли также в конце каждого курса лечения по такому же протоколу и спустя 7 дней после отмены препарата и приема плацебо в этот период (рисунок 1). Перед вторым курсом терапии вновь повторяли ФДИ с плацебо и с одним из препаратов НФ.

Для обработки материала использовали стандартные методы вариационной статистики. Первоначально данные обрабатывались с помощью одномерного дисперсионного анализа. Для оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента для парных измерений.

Результаты

Первоначально в исследование были включены 29 пациентов, полностью протокол исследования закончили 28 больных, которые и были включены в окончательный анализ. 1 больной из 28 закончил только один курс лечения ЛП и выбыл, не пройдя второй курс лечения из-за побочного действия НФ-Р. 1 больной из 29 выбыл из исследования из-за нарушений протокола (таблица 1).

Доза 2 мг явилась эффективной разовой дозой для ЛП у 14, а доза 4 мг у 14 больных. Эффективная разовая доза НФ-Р составила 20 мг у 20 и 40 мг у 7 больных. Соответственно суточная доза ЛП составила 2 мг у 14 и доза 4 мг у 14 пациентов, суточная доза НФ-Р 40 мг у 20 и доза 80 мг у 7 больных.

После приема плацебо достоверных изменений продолжительности пробы с ФН отмечено не было. По данным ФДИ, через 1 ч после однократного приема НФ-Р (рисунок 2), продолжительность ФН на тредмиле увеличилась (по сравнению с плацебо) на 95 ± 20 сек ($p < 0,001$), в это же время после приема ЛП продолжительность нагрузки увеличилась с той же статистической достоверностью на 100 ± 19 сек, ($p < 0,001$). Через 5 ч действие ЛП было достоверно, но менее выраженным (прирост продолжительности ФН составил 90 ± 19 сек, $p < 0,001$) по сравнению с действием НФ-Р (прирост продолжительности ФН через 5ч по сравнению с

Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда

Таблица 1

Больные, закончившие и выбывшие из программы исследования

Всего включено в исследование	Прошли и закончили полностью оба курса лечения двумя препаратами	Выбыли из программы из-за нарушений протокола	Выбыли из программы из-за побочных эффектов	
			НФ-Р	ЛП
29	27	1	1	0

плацебо составил 114 ± 24 сек, $p < 0,001$). Через 12 ч после приема НФ-Р прирост продолжительности ФН составил 89 ± 20 сек ($p < 0,001$). Через 24 ч после приема ЛП сохранялся незначительный эффект (прирост продолжительности ФН на 73 ± 15 сек, $p < 0,001$).

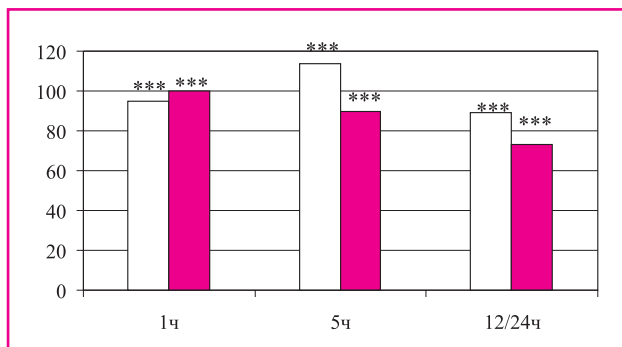
На фоне регулярного применения (рисунок 3) через 1 ч после приема НФ-Р и ЛП имел место статистически достоверный по сравнению с плацебо прирост продолжительности ФН на 103 ± 30 и 91 ± 29 сек соответственно. Через 5 ч действие ЛП было более выраженным, чем действие НФ-Р (прирост продолжительности ФН на 112 ± 26 сек и на 84 ± 26 сек соответственно). Через 12 ч после приема НФ-Р его эффект практически отсутствовал (прирост продолжительности ФН на 45 ± 20 сек). Через 24 ч после приема ЛП регистрировался незначительный эффект (прирост продолжительности ФН на 61 ± 23 сек).

Оба исследуемых препарата снижали систолическое артериальное давление (САД). Это снижение было достоверным после однократного приема НФ-Р через 1 и 5 ч, после однократного приема ЛП через 5 ч. На фоне регу-

лярного применения НФ-Р САД оставалось сниженным через 1 ч, на фоне регулярного применения ЛП САД оставалось сниженным через 5 ч после приема препарата. Эти снижения САД являлись достоверными по сравнению с плацебо.

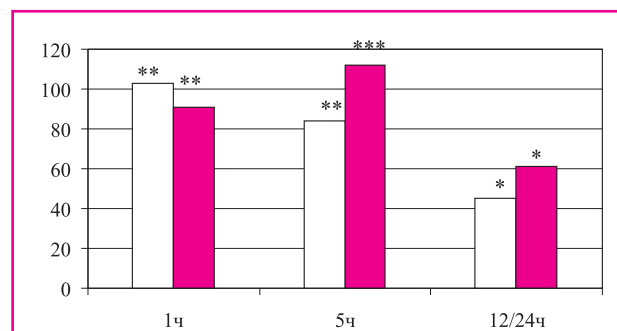
Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое после однократного приема НФ-Р достоверно увеличивалась лишь через 5 ч (на 6 ± 3 ударов в мин, $p < 0,01$). На фоне регулярного приема препарата достоверное увеличение ЧСС в покое регистрировалось лишь через 5 ч (на 6 ± 3 ударов в мин, $p < 0,05$). После однократного приема ЛП изменения ЧСС в покое были достоверны через 5 ч после приема (на 6 ± 2 ударов в мин, $p < 0,01$); на фоне длительного приема ЛП зафиксировано аналогичное достоверное увеличение ЧСС через 5 ч (на 8 ± 3 ударов в мин, $p < 0,01$).

Побочные действия изучаемых препаратов представлены в таблице 2. Общая частота побочных действий НФ-Р почти в 2 раза превышала таковую у ЛП. У 2 больных на фоне лечения НФ-Р отчетливо участились приступы стенокардии по сравнению с контрольным периодом, в связи с чем терапия не бы-



Примечание: *** — $p < 0,001$; по оси абсцисс — время после приема препарата; по оси ординат — прирост продолжительности ФН в сек; светлые столбики — прирост ФН на фоне приема НФ-Р; темные столбики — прирост продолжительности ФН на фоне приема ЛП (по сравнению с плацебо).

Рис 2 Прирост продолжительности ФН на тредмиле после однократного приема, в начале каждого курса



Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; по оси абсцисс — время после приема препарата; по оси ординат — прирост продолжительности ФН в сек; НФ-Р — светлые столбики и ЛП — темные столбики (по сравнению с плацебо).

Рис. 3 Прирост продолжительности ФН на тредмиле на фоне регулярного приема, в конце каждого курса

ла завершена. У 1 больного через неделю после начала лечения НФ-Р развился ИМ, и пациент был госпитализирован. По результатам ФДИ разовые дозы обоих препаратов оказывали у него отчетливый антиангинальный эффект.

Обсуждение

Настоящее исследование, выполненное по строгому протоколу, продемонстрировало эффективность антагониста кальция пролонгированного действия — ЛП. При приеме 1 раз в день он оказывал антиангинальный эффект в течение 24 ч. Об этом свидетельствовало достоверное увеличение продолжительности пробы дозированной ФН на тредмиле, проведенной после приема препарата, по сравнению с продолжительностью ФН после приема плацебо. Следует отметить, что ранее антиангинальная активность ЛП не изучалась. Тесты с ФН проводили сразу после приема препарата (через 1 ч), во время его предполагаемого максимального действия (через 5 ч) и в конце действия, перед приемом следующей дозы (через 24 ч). Такой подход позволил не просто подтвердить эффективность ЛП, но изучить продолжительность его действия и показать стабильность эффекта в течение суток.

При сравнении эффективности препаратов между собой по показателям T1, T2, T ST достоверных различий не обнаружено: ЛП обладал в исследовании антиангинальной активностью.

В настоящем исследовании при назначении таблеток пролонгированного действия представителей второго поколения привыкание не развивалось. Важно, что ЛП лучше переносился больными. Частота побочных действий, в первую очередь тех, которые связаны с избыточным вазодилатирующим действием (головокружение, головная боль, чувство жара, тахикардия), при использовании ЛП была почти в 2 раза меньше, чем при приеме НФ-Р. Это подтверждает известное мнение о том, что побочные действия дигидропиридиновых антагонистов кальция зависят не только и не столько от их содержания в крови, сколько от колебаний этой концентрации: быстрый рост

Таблица 2
Побочные действия лацидипина и нифедипина-ретард

Побочные эффекты	Лацидипин (n=28)	Нифедипин-ретард (n=27)
Сердечно-сосудистые		
Приливы крови к лицу	2	4
Тахикардия, сердцебиение	1	1
Гипотония		1
Отеки ног, тяжесть в ногах		1
Проишемическое действие		3
Неврологические		
Головные боли	3	6
Головокружение	1	1
Чувство усталости	1	
Дерматологические		
Кожный зуд		1
Прочие		
Усиление диуреза		2
ВСЕГО	8	20

концентрации препарата в крови и быстрое ее уменьшение вызывают существенное повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и появление побочных эффектов [6]. В целом побочные эффекты типичны для данной группы препаратов и не отличаются от побочных эффектов НФ-Р. О принципиальной возможности проишемического действия НФ и других дигидропиридиновых антагонистов кальция известно достаточно давно [7,8]. Его можно объяснить следствием тахикардии, развившейся в ответ на вызываемую НФ вазодилатацию; в таких случаях оправдано совместное назначение нифедипина и ББ.

Таким образом, при однократном приеме ЛП в дозе 2-4 мг оказывает примерно такой же антиангинальный эффект, как и НФ-Р, однако этот эффект сохраняется значительно дольше — около 24 ч.

При длительном регулярном приеме ЛП выраженность эффекта не только не уменьшается, но и несколько возрастает, что свидетельствует об отсутствии развития привыкания к препарату, по крайней мере, в течение месяца терапии. Препарат лучше переносится и вызывает побочные эффекты реже, чем НФ-Р.

Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда

Литература

1. Metelitsa VI, Kokurina EV, Martsevich SY. Individual choice and long-term administration of the antianginal drugs for secondary prevention of ischemic heart disease: problems, new approaches. *Sov Med Rev Cardiology* 1991; 3: 111-34.
2. Bassan MM, Weiler-Ravell D, Shalev O. Comparison of the antianginal effectiveness of nifedipine, verapamil, and isosorbide dinitrate in patients receiving propranolol: a double-blind study. *Circulation* 1983; 68: 568-75.
3. Марцевич С.Ю. Нифедипин. Роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. М. 2000: 11.
4. Martsevich SY, Koutishenko N, Metelitsa VI. Withdrawal effects of antianginal therapy: comparison of isosorbide dinitrate and nifedipine. *Int J Cardiol* 1998; 64: 137-44.
5. Метелица В.И., Оганов Р.Г. Профилактическая фармакология в кардиологии. Медицина 1988; 81-3.
6. Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Danhof M, et al. Rate of increase in the plasma concentration of nifedipine as a major determinant of its hemodynamic effects in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 26-30.
7. Jariwalla AG, Anderson EG. Production of ischaemic cardiac pain by nifedipine. *Br Med J* 1978; 1: 1181-3.
8. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* 1991; 84: 2598 -600.

Поступила 31/07-2003