

## Преимущества антагониста кальция – нифедипина ГИТС, при лечении артериальной гипертензии

В.Б. Мычка, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс”. Москва, Россия

## Benefits of a calcium antagonist, nifedipine GITS, in arterial hypertension treatment

V.B. Mychka, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

В статье на примере результатов ряда международных, клинических исследований обсуждаются преимущества применения антагониста кальция из класса дигидропиридинов – нифедипина длительного действия с замедленным и контролируемым высвобождением (нифедипин ГИТС). Исследования показали, что нифедипин ГИТС эффективен в плане уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности препарата и его метаболической нейтральности при длительном назначении.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, антагонисты кальция, нифедипин ГИТС, эффективность и безопасность.

Based on the results of international clinical trials, the clinical benefits of a dihydropyridine calcium antagonist, nifedipine GITS (slow-release gastrointestinal therapeutic-system) are discussed. Nifedipine GITS has been demonstrated to reduce cardiovascular morbidity and mortality effectively. The medication is safe and metabolically neutral even when administered as a long-term treatment.

**Key words:** Cardiovascular disease, calcium antagonists, nifedipine GITS, effectiveness and safety.

Блокаторы кальциевых каналов или антагонисты кальция (АК) являются гетерогенной группой препаратов с достаточно широким спектром влияния на сердечную мышцу, функцию синусового узла, атриовентрикулярную проводимость, тонус периферических сосудов и коронарное кровоснабжение.

В качестве антигипертензивных средств используются фенилалкиламины, бензотиазепины и дигидропиридины. Последние характеризуются наиболее выраженной вазолатирующей активностью и минимальным влиянием на проводящую систему сердца и функцию синусового узла; из всех АК именно они наиболее широко используются в качестве антигипертензивных препаратов (АГП).

АК – «привлекательные» АГП в первую очередь потому, что их высокая антигипертензивная

активность сочетается с отсутствием грозных побочных эффектов при их назначении. Для верапамила – это изредка возникающее нарушение атриовентрикулярной проводимости и склонность к брадикардии, для дигидропиридинов – отеки лодыжек, покраснение лица, конечностей, головная боль, рефлекторная тахикардия. Создание пролонгированных лекарственных форм позволяет значительно уменьшить выраженность побочных эффектов при назначении этой группы препаратов. Прежде всего, это касается дигидропиридинов, появление современных длительно действующих форм которых позволило значительно уменьшить побочные реакции при их назначении. Это особенно важно в свете дискуссии, инициированной в 1995г группой американских ученых, о том, что нифедипин короткого действия при длительном применении ухудшает прогноз больных артериальной гипертензией

(АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Эта негативная окраска коснулась и новой в то время лекарственной формы нифедипина замедленного и контролируемого высвобождения – нифедипина ГИТС (Осмо-адалат®, Байер Шеринг Фарма АГ, Германия). С тех пор благодаря крупным, международным, многоцентровым, рандомизированным исследованиям миф о вреде АК был окончательно развенчан. Первое из исследований INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) – это крупномасштабное, проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование. В нем участвовали 703 исследовательских центра из 9 стран [1].

В исследование участвовали больные гипертонической болезнью (ГБ) в возрасте 55–80 лет с артериальным давлением (АД) > 150/95 мм рт.ст. или изолированным повышением систолического АД (САД) > 160 мм рт.ст. при наличии одного из следующих факторов риска (ФР): курение, гиперхолестеринемия (ГХС), сахарный диабет 1 и 2 типа (СД-1, СД-2), семейный анамнез раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), признаки перегрузки ЛЖ, протеинурия, поражение периферических артерий, ИБС, перенесенный ранее инфаркт миокарда (ИМ). В рамках этого исследования сравнивалась частота возникновения фатальных и нефатальных осложнений у больных АГ и с сопутствующими ФР. Пациенты были разделены на две группы. Первая (I) группа получала лечение АК из класса дигидропиридинов – нифедипином длительного действия с замедленным + контролируемым высвобождением – нифедипином ГИТС. Вторая (II) – комбинацию диуретиков амилорид + гидрохлортиазид (Гхт). Для достижения целевого уровня АД при необходимости использовалась комбинация нескольких препаратов. Таким образом, больные получали либо нифедипин ГИТС в стартовой дозе 30 мг один раз в сутки, либо комбинацию диуретиков амилорид/Гхт в начальной дозе 2,5/25 мг один раз в сутки с целью снизить АД до < 140/90 мм рт.ст. или на 20/10 мм рт.ст. от исходного. Если этого не удавалось достичь, то через 2 недели удваивали дозы препаратов, и далее каждые две недели присоединяли атенолол 25–50 мг/сут. или, при наличии противопоказаний к β-адреноблокаторам, эналаприл 5–10 мг/сут.; на следующем этапе любой другой АГП, за исключением АК или диуретиков. После достижения целевого снижения АД больной наблюдался врачами не менее трех лет с 4-месячными интервалами. Основная цель исследования – установление комбинированной частоты таких осложнений, как инсульт, острый ИМ, сердечная недостаточность (СН), кардио- и цереброваскулярная смертность. Вторичные цели состояли в определении частоты общей смертности (ОС), кардио- и цереброваскулярной

смертности и общего количества таких осложнений, как инсульт, острый ИМ, СН, преходящее нарушение мозгового кровообращения, ухудшение течения ранее стабильной стенокардии, появление стенокардии, почечная недостаточность, кардио- и цереброваскулярная смерть.

В исследование был включен 6321 больной: 3157 больных в основную группу (ОГ) нифедипина ГИТС и 3164 больных в группу активного контроля (ГК). Средний возраст больных – 65 лет. Около четверти пациентов имели изолированное повышение САД. В обеих группах АД снизилось со  $173 \pm 14/99 \pm 8$  мм рт.ст. до  $138 \pm 12/82 \pm 7$  мм рт.ст. к концу титрования и сохранялось на этом уровне в течение всего периода наблюдения. Достигнуть и поддерживать целевой уровень АД удалось у 71% больных на фоне монотерапии. 25% больных получали два препарата и 4% – три препарата. Среди больных СД присоединение второго и третьего препаратов потребовалось в 40% случаев.

Исследование INSIGHT показало, что нифедипин ГИТС так же эффективен, как диуретики в плане уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В отношении всех клинических исходов разница была недостоверной. Всего различных осложнений было зафиксировано 383 в группе больных, получавших нифедипин ГИТС, и 397 – в группе мочегонных. ОС также была одинаковой в обеих группах. Причины смерти в основном не были связаны с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: 5,6% случаев в группе нифедипина ГИТС и 5,4% – в группе мочегонных. Аналогичные результаты наблюдались и в отношении кардио- и цереброваскулярной смертности, которая была одинаковой в обеих группах – 1,9% и 1,6% соответственно. Общая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, а также ОС составили 12,1% в группе нифедипина ГИТС и 12,5% в группе диуретиков. Это почти на 50% ниже, чем прогнозировалось на основе определения сердечно-сосудистого риска. Эти данные свидетельствуют о безопасности нифедипина ГИТС при длительном применении. У больных, принимавших данный препарат, чаще отмечались периферические отеки, как и следовало ожидать, а в группе диуретиков – метаболические нарушения. Однако отеки со временем исчезали и не становились причиной отмены лекарства. В небольшом проценте случаев одинаково часто в обеих группах наблюдали сердцебиение. Благодаря особенностям новой лекарственной формы нифедипина с замедленным и контролируемым высвобождением активной субстанции, нифедипин ГИТС значительно лучше переносился, чем ранее капсулы или таблетки нифедипина. В этом исследовании впервые было обнаружено достоверное уменьшение частоты возникновения новых случаев подагры, периферических сосудис-

тых поражений и особенно СД у лиц, лечившихся нифедипином ГИТС.

Таким образом, в результате этого исследования впервые удалось доказать, что эффективность нифедипина ГИТС сравнима с диуретиками в отношении снижения АД и предупреждении кардио- и цереброваскулярных осложнений АГ. Преимуществом данного лекарства была лучшая переносимость по сравнению с диуретиками. Многолетняя терапия нифедипином ГИТС снизила риск развития СД [2]. Результаты исследования INSIGHT позволили сделать вывод, что нифедипин ГИТС является эффективным и безопасным АГП, улучшающим прогноз при АГ, особенно у пациентов с сопутствующими ФР.

Нифедипин ГИТС использовался и в исследовании ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system), рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом, проспективном исследовании. Его основной целью была оценка безопасности и эффективности нифедипина ГИТС в дозе 30-60 мг/сут. в комплексной терапии больных стабильной стенокардией [3]. В исследование были включены 7665 больных обоего пола с верифицированным диагнозом ИБС в возрасте  $\geq 35$  лет, имевших, несмотря на проводимое лечение, клинические проявления стенокардии. 3825 больных были рандомизированы в группу нифедипина ГИТС, а 3840 – в группу плацебо. АГ была у 52% пациентов; 14-15% имели сопутствующий СД, 13% – поражение периферических артерий. Средняя величина фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) в обеих группах составила 48%. Практически все больные перед включением в исследование получали антиангинальные средства и  $\beta$ -адреноблокаторы.  $\sim 40\%$  больных в обеих группах постоянно использовали нитраты,  $\sim 50\%$  принимали одновременно 2 антиангинальных средства. Аспирин получали 86% пациентов. Статины принимали 63% больных из группы нифедипина ГИТС и 62% – из группы плацебо. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) были назначены в 20% и 21% случаев соответственно. Обе группы больных не различались по основным клиническим характеристикам и проводимому лечению. Лечение нифедипином ГИТС начинали с 30 мг/сут., в течение последующих 6 недель дозу повышали до 60 мг/сут. Исследование длилось в среднем  $\sim 5$  лет. Эффективность лечения оценивали по частоте развития первого из следующих событий: ОС, ИМ, рефрактерной стенокардии, новых случаев СН, мозгового инсульта, а также реваскуляризации периферических артерий (комбинированная первичная конечная точка). О безопасности лечения судили по частоте развития ОС, либо ИМ, либо мозговых инсультов (комбинированный первичный критерий безопасности). В качестве вторич-

ных оценочных критериев использовали развитие: любого сердечно-сосудистого события; ОС, сердечно-сосудистых событий или проведение вмешательств на сосудах, включая коронарные; любого сосудистого события или вмешательства на сосудах. Частота этих событий была практически идентичной в обеих группах. Существенные различия между двумя группами были получены при оценке вторичных критериев эффективности. Риск развития «комбинированного события» оказался на 11% ниже в группе нифедипина ГИТС по сравнению с группой плацебо. Частота любых сердечно-сосудистых событий между группами не различалась. Существенные различия в частоте ОС, сердечно-сосудистых смертей, ИМ между двумя группами больных отсутствовали. Частота рефрактерной стенокардии, инсультов, выполнения чрескожных вмешательств имела тенденцию к снижению в группе нифедипина ГИТС – на 14%, 22,8%, соответственно, по сравнению с группой плацебо. В группе нифедипина ГИТС отмечалось достоверное снижение потребности в коронарной ангиографии на 18% ( $p < 0,0001$ ) и аортокоронарного шунтирования на 21% ( $p = 0,0021$ ).

В группе нифедипина ГИТС риск развития новых случаев СН снизился на 29% ( $p = 0,015$ ).

Протективные свойства нифедипина ГИТС наилучшим образом проявились в группе больных АГ. Было получено статистически значимое снижение риска достижения первичной комбинированной конечной точки в группе нифедипина ГИТС на 13% по сравнению с плацебо ( $p = 0,015$ ). Переносимость лечения в течение всего периода исследования была хорошей.

Отличительной чертой АК является их метаболическая «нейтральность», а для некоторых представителей этого класса лекарств было показано даже положительное действие на состояние липидного обмена [4]. Эффективность и безопасность применения АК у больных с метаболическим синдромом (МС) и СД-2 была доказана целым рядом крупных, многоцентровых исследований [1, 5-7]. Подтверждением этому служат работы как экспериментального, так и клинического характера. На животных моделях (при стрептозин-индуцированной АГ у крыс) было показано, что назначение АК предотвращает АГ и брадикардию, также достоверно уменьшает гипертриглицеридемию [8]. Установлено, что в эксперименте амлодипин повышает чувствительность к инсулину [9].

Таким образом, АК дигидропиридинового ряда пролонгированного действия, в частности нифедипин ГИТС, имеют несомненное преимущество для лечения АГ у больных СД, с МС и высоким сердечно-сосудистым риском благодаря своим позитивным метаболическим эффектам и выраженному кардиопротективному действию.

## Литература

1. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized 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.
2. Mancia G, Brown M, Castaigne A, et al. Outcomes with nifedipine GITS or co-amlozide in hypertensive diabetics and non-diabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41: 431-6.
3. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. On behalf of the ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-57.
4. Estasio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with non insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
5. Packer MO, Connor C, Ghali J, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *New Engl J Med* 1996; 335: 1107-14.
6. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al., ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
7. Zannad F, Bernaud CM, Fau R. Double-blind randomized multicentre comparibeyond in patients with mild to moderate hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 137-46.
8. Yamazaki T, Komuro I, Zou Y, et al. Efficient inhibition of the development of cardiac remodeling by a long-acting calcium antagonist amlodipine. *Hypertension* 1998; 31: 32-8.
9. Goyal RK. Hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: differential effects of antihypertensive agents. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 167-79.

Поступила 27/07-2008