

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПОТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ КРОТКОГО И ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ: НИФЕДИПИНА, КОРДАФЛЕКСА-РЕТАРД И НИФЕКАРДА XL У БОЛЬНЫХ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Кукес В.Г., Стародубцев А.К., Раменская Г.В., Топорова Е.А., Липатова И.С.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии

Резюме

Изложен опыт изучения препаратов: нифедипина (коринфара), нифекарда XL и кордафлекса-ретард при лечении больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Целью исследования было сопоставление показателей гемодинамики препаратов с результатами их фармакокинетических исследований при однократном и курсовом приеме. Применялся открытый рандомизированный метод назначения лекарственных средств. Параллельно проводилась сравнительная оценка неблагоприятных эффектов исследуемых препаратов.

В группе пациентов, принимавших нифекард XL при однократном приеме отмечено постепенное нарастание антигипертензивного эффекта в течение 1,5-2 часов, сохранявшегося на протяжении 6-8 часов, что соответствовало постепенно нарастающей и стабильно сохраняющейся концентрации препарата в плазме крови; не отмечалось внезапного снижения артериального давления и увеличения частоты сердечных сокращений. Переносимость нифекарда XL оценена как хорошая.

При однократном приеме у пациентов, принимавших кордафлекс-ретард, отмечено более быстрое нарастание антигипертензивного эффекта (в течение 1-1,5 часов), но более кратковременное его удержание, что объяснялось более низкой степенью всасывания и более быстрым его выведением по сравнению с нифекардом XL. При курсовом приеме, после коррекции дозы, отмечено устойчивое удержание нормальных показателей АД при соблюдении двукратного режима приема препарата.

Ключевые слова: кордафлекс-ретард, нифекард XL, артериальная гипертензия.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) широко применяются для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе — и с артериальной гипертензией [1, 3, 7, 9, 13]. Среди препаратов этой группы значительное распространение получил нифедипин, который продолжает оставаться весьма популярным, занимая одно из ведущих мест по частоте назначения при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [6].

Известно, что фармакологические свойства нифедипина в значительной степени зависят не столько от концентрации препарата в крови, сколько от скорости изменения его концентрации. С.Kleinbloesem et al. [11] впервые продемонстрировали, что при быстром нарастании концентрации нифедипина в плазме крови его гемодинамическое действие значительно отличается от такового при постепенном нарастании его концентрации в крови. Так, при быстром нарастании концентрации нифедипина в крови авторы наблюдали существенное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), при этом диастолическое артериальное давление (ДАД) практически не изменялось. При постепенном нарастании концентрации нифедипина в крови, напротив, почти не происходи-

ло возрастания ЧСС, при этом ДАД существенно уменьшалось. Эта закономерность объясняет существенные различия в фармакологических свойствах разных форм нифедипина. Лекарственные формы короткого действия, создающие быстрое нарастание концентрации нифедипина в крови и последующий быстрый спад его концентрации, вызывают резкое снижение артериального давления (АД) и рефлекторное появление тахикардии, следствием чего могут быть различные нежелательные эффекты. В конце действия таких лекарственных форм в ответ на быстрое исчезновение препарата из крови может возникать так называемый эффект «рикошета» (rebound effect), фактически являющийся одним из видов синдрома отмены [6].

При использовании лекарственных форм нифедипина пролонгированного действия концентрация препарата в крови нарастает и снижается более плавно. Соответственно при их назначении не происходит рефлекторного увеличения тонуса симпатической нервной системы, для них не характерен также эффект «рикошета».

Первоначально нифедипин выпускался в виде, так называемых, быстрорастворяющихся капсул, при

применении которых в крови быстро создается высокая концентрация препарата, которая затем начинает столь же быстро снижаться. Эта лекарственная форма обеспечивает быстрое начало эффекта (что весьма удобно для состояний, например, при гипертонических кризах). Однако быстрое изменение концентрации нифедипина в этом случае может привести к ряду нежелательных эффектов: чрезмерному снижению АД, рефлекторному понижению тонуса симпатической нервной системы и развитию, вследствие этого, тахикардии. Есть все основания полагать, что ряд нежелательных действий нифедипина (проишемическое действие, синдром «рикошета») объясняется не столько действием самого нифедипина, сколько особенностями действия данной лекарственной формы [6].

Необходимо отметить, что в исследованиях, в которых были получены данные об отрицательном влиянии нифедипина на прогноз жизни больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (NINT, SPRINT-2), нифедипин применялся именно в виде быстрорастворяющихся капсул [15].

Избежать нежелательных эффектов короткодействующих нифедипинов, сохранив при этом его преимущества в лечении артериальной гипертензии – задача, которая решается «упаковкой» нифедипина в различные пролонгированные лекарственные формы. Ретардные формы – продолжительность эффекта 10-12 ч. При назначении лекарственных форм умеренно-пролонгированного действия нифедипин поступает в кровь достаточно быстро, за счет чего пик его концентрации создается почти в те же сроки, что и при применении короткодействующего нифедипина. Однако концентрация препарата при этом снижается несколько медленнее, чем при применении обычных таблеток.

В последнее время появились и специальные лекарственные формы нифедипина значимого пролонгированного эффекта (таблетки контролируемого высвобождения, нифедипин GITS, нифедипин SR/GITS – продолжительность эффекта до 24 ч). В исследовании INSIGHT была доказана эффективность и безопасность подобных форм по сравнению с хорошо известными диуретиками [8]. В двойном слепом, рандомизированном исследовании сравнивались два типа гипотензивной терапии: пролонгированная форма нифедипина – нифедипин-GITS и комбинация диуретиков – гидрохлортиазид и амилорид. Данное исследование показало, что принимавшие нифедипин-GITS 72% пациентов достигли целевого уровня АД и около 90% из них поддерживали этот уровень в течение 4-х лет терапии. В сравнении с диуретиками смертность составила 12,1% (нифедипин-GITS) и 12,5% (диуретики), т.е. нифе-

дипин-GITS обеспечивает такую же профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, как и диуретики.

Проведенные исследования показали, что длительно-действующие формы нифедипина значительно снижают частоту неблагоприятных исходов по сравнению с плацебо [5, 7, 18] и по отдаленным результатам лечения не отличаются от α -адреноблокаторов и диуретиков [8]. В отличие от короткодействующих препаратов, применяемых в традиционных лекарственных формах (коринфар, кордипин, кордафен, фенигидин, нифелат и др.), которые характеризуются определенными фармакокинетическими показателями, затрудняющими рациональное использование в клинической практике (быстрое и значительное нарастание концентрации в крови, короткий период полувыведения), нифедипины длительного действия снижают вариабельность АД и не оказывают стимулирующего нейроморального действия [2, 5, 6, 12, 14].

В связи с этим, представляло интерес проведение исследования эффективности различных пролонгированных форм нифедипина с учетом их фармакодинамических и фармакокинетических свойств.

Материалы и методы

В исследование было включено 40 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Исключались пациенты с наличием симптоматической артериальной гипертензии, патологией печени, почек, ЖКТ (желудочно-кишечного тракта), остаточными явлениями ОНМК (острого нарушения мозгового кровообращения). Были выделены эквивалентные группы пациентов. После «отмывочного» периода была начата терапия: Нифекард XL 30 мг – один раз в сутки и Кордафлекс-ретард в дозе 20 мг – 2 раза в сутки, с дальнейшей индивидуальной коррекцией дозировки в течение 6 недель. В исследовании сравнивалось 2 пролонгированных нифедипина различных лекарственных форм: Нифекард XL (ЛЕК, Словения) – нифедипин контролируемого высвобождения SR/GITS, новая лекарственная форма, представляющая собой сложную трёхфазную таблетку, гелевый компонент которой позволяет контролировать концентрацию нифедипина в течение 24 часов и Кордафлекс-ретард (ЭГИС, Венгрия) – широко распространённая ретардная форма нифедипина. Сравнительная оценка включала в себя исследование клинических данных, оценку гемодинамических параметров, контроль возможных побочных эффектов. На первые, третьи, пятые, седьмые сутки приема препаратов проводились параллельные фармакокинетические исследования.

Таблица

Оценка негативных эффектов приема препаратов в подгруппах

Симптомы	Нифедипин SR/GITS (Нифекард XL)	Нифедипин- ретард (Кордафлекс-ретард)	Нифедипин (по данным литературы)
Головная боль	-	-	+/-
Головокружение	-	+	+
Периферические отеки	-	-	+
Сердцебиение	+/-	+	++
Гиперемия кожных покровов	-	++	++
Повышенная утомляемость	-	-	-
Тошнота	-	+	+/-
Гипотония	+/-	+	++
Кожный зуд, уртикарная сыпь	-	-	-
Увеличение диуреза	-	+/-	+
Сжимающие боли в области сердца	-	-	+

Примечание:

- эффект не зафиксирован;
- +/- эффект не выражен;
- ++ эффект резко выражен.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов, принимавших Нифекард XL при однократном приеме отмечено постепенное нарастание антигипертензивного эффекта в течение 1,5-2 часов, сохранявшегося на протяжении 6-8 часов, не наблюдалось внезапного снижения артериального давления и увеличения частоты сердечных сокращений, что соответствовало постепенно нарастающей и стабильно сохраняющейся концентрации препарата в плазме крови. При курсовом приеме препарата (в варьирующей дозе 30-60 мг однократно в сутки) достигался адекватный постоянный фон АД. Не было отмечено таких типичных побочных эффектов БМКК, как приливы, головокружения, гиперемии лица и тахикардии.

У пациентов, принимавших Кордафлекс-ретард, при однократном приеме через 30-40 минут отмечены случаи резкого снижения АД, гиперемия лица, ощущение приливов; антигипертензивный эффект более кратковременен — в течение 3-4 часов, отмечалась тенденция к тахикардии. Наблюдалось более быстрое нарастание антигипертензивного эффекта (в течение 1-1,5 часов), но более кратковременное его удержание, что объяснялось более низкой степенью всасывания и более быстрым его выведением, по сравнению с Нифекардом XL. При курсовом приеме Кордафлекса-ретард, после коррекции дозы (20-40 мг), отмечено удержание нормальных показателей АД при обязательном соблюдении двукратного режима приема препарата.

Переносимость Нифекарда XL было оценена как хорошая, переносимость Кордафлекса-ретард — как средняя.

После приема Нифекарда XL через 24 часа концентрация в плазме крови составляла $7,6 \pm 1,0$ нг/мл, а после приема Кордафлекса-ретард — $0,8 \pm 0,5$ нг/мл. Значения C_{max} , AUC, MRT, T1/2 статистически достоверно выше у Нифекарда XL, по сравнению с препаратом сравнения. Полученные данные показывают, что скорость всасывания препаратов одинакова, а степень всасывания статистически достоверно выше ($p=0,00000125$) у Нифекарда XL, выведение замедлено ($p=0,001074$).

Выводы

При использовании лекарственных форм нифедипина значимо пролонгированного действия — таких, как Нифекард XL, концентрация препарата в крови нарастает и снижается более плавно, чем при применении ретардных форм. Соответственно, при их назначении не происходит рефлекторного увеличения тонуса симпатической нервной системы, снижается количество побочных эффектов, для них не характерен также эффект «рикошета». За счет этого, гипотензивный эффект таких лекарственных форм является более равномерным, что является определяющим в оценке клинической эффективности и уверенном применении подобных препаратов для постоянной терапии артериальной гипертензии.

Литература

1. Андреев Н.А. Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической практике. М., 1995.
2. Белоусов Ю.Б., Тхостова Э.Б. К вопросу о вреде и пользе нифедипина. Клиническая фармакология и терапия, 1996, №1, с.31-33.
3. Кукес В.Г. Клиническая фармакология, М., Медицина, 2000, с.133-145,166-167.
4. Кукес В.Г., Павлова Л.И. Фармакокинетика, фармакодинамика и клиническая эффективность Адалата SL. Клиническая фармакология и терапия, 1996, №1, с.34.
5. Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., Соколов С.Ф. и др. Сравнительное клинико-фармакологическое изучение разных форм нифедипина у больных артериальной гипертензией в пожилом возрасте. Кардиология, 2000, №1, с.44-47.
6. Марцевич С.Ю. Особенности лечения нифедипином больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология, 1999, № 9, с.91-96.
7. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М., 1996, с. 97-123, 59-272, 425-438.
8. Петросян К.Ю. Антагонисты Са сохраняют жизнь больных гипертензией с сопутствующими факторами риска: результаты ADALAT INSIGHT исследования. Кардиология, 2000, №8, с.81.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. М., 1999.
10. Goulbourn U., Behar S., Reicher-Reiss H. et al. Early administration of nifedipine in suspected Acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. Arch. Intern. Med., 1993, v. 153, p.345-353.
11. Kleinbloesem C.H., Brummeien P., van Breimer D.D. Nifedipine Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin. Pharmacokinet., 1987, v.12, p.12-29.
12. Krakoff L.R. Modern approach to the treatment of hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1993, v.21, Suppl 2, p.14-17.
13. Opie L.H. Clinical of calcium channel antagonists drugs. -2nd Ed. Boston, 1990.
14. Opie L., Messerly F. Nifedipine and mortality. Grave defect in the dossier. Circulation, 1995, v. 92. P.1068-1073.
15. Report of the Holland Interuniversity Nifedipine/ Metoprolol Trial (NINT) 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, v. 56, p.400-413.

Abstract

An experience of evaluation of the following drugs is provided: nifedipine (Corinfar), Nifecard XL and Cordaflex-retard in treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension. The aim of the study was to compare hemodynamics values of the drugs with the results of their pharmacokinetic studies in single and course intake. An open label randomized method of drug administration was used. At the same time a comparative evaluation of adverse effects of studied drugs was made.

In the group of patients receiving Nifecard XL in single intake, a moderate increase of antihypertensive effect was observed for 1,5-2 hours, lasting for 6-8 hours, corresponding to gradually increasing and, respectively, maintained in the stable way drug concentration in blood plasma; no sudden decrease of blood pressure and increase of heart rate was observed. Tolerability of Nifecard XL was assessed as good.

With single intake the group of patients taking Cordaflex-retard demonstrated a rapid increase of antihypertensive effect (for 1-1,5 hours), but a more short-term maintenance explained by less absorption rate and a more rapid excretion as compared to Nifecard XL. With a course intake, following a dose correction, a sustained maintenance of normal BP values if a twice daily regimen is adhered to.

Keywords: Cordaflex-retard, Nifecard XL, arterial hypertension.

Поступила 25/08-2003