

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

РОЛЬ НИФЕДИПИНА В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ*(материалы конференции фармацевтической фирмы “Эгис” от 5 декабря 2000 года)*

На вопросы врачей отвечает профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ Марцевич С.Ю.

Нифедипин – препарат из группы антагонистов кальция. Он используется в медицине с начала 70-х годов. Этот препарат достаточно часто назначается при самых разнообразных сердечно-сосудистых заболеваниях. К настоящему времени накоплен огромный опыт клинического использования нифедипина, позволяющий в полной мере оценить значимость этого лекарства. Ниже приводятся вопросы, касающиеся использования нифедипина при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее часто задаваемые практическими врачами.

Вопрос: Почему в последнее время так часто возвращаются к вопросу о целесообразности лечения нифедипином? Может быть, существуют другие, более современные и эффективные препараты, которые могли бы заменить нифедипин?

Ответ: Нифедипин обладает отчетливым эффектом при лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что выраженность антиангинального эффекта нифедипина, в среднем, не уступает выраженности антиангинального эффекта двух других групп антиангинальных препаратов – нитратов и бета-адреноблокаторов. Более того, у некоторых больных стабильной стенокардией напряжения нифедипин является самым эффективным антиангинальным препаратом, превосходя по выраженности эффекта препараты других групп. Иными словами, в ряде случаев нифедипин является препаратом выбора.

Очень важно, что нифедипин можно использовать тогда, когда противопоказан ряд других препаратов, использующихся для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Так, нифедипин не противопоказан при обструктивных заболеваниях легких, нарушениях периферического кровообращения, сахарном диабете 1-го типа, язвенной болезни желудка – состояниях, когда противопоказан прием бета-адреноблокаторов. Прием нифедипина возможен при выраженной брадикардии, атриовентрикулярных блокадах, синдроме слабости синусового узла – состояниях, когда противопоказан прием не только бета-адреноблокаторов, но и так называемых замедляющих ритм антагонистов кальция – верапамила и дилтиазема.

Вопрос: Отличается ли нифедипин от других антагонистов кальция по своим фармакологическим свойствам?

Ответ: Нифедипин относится к антагонистам кальция из группы дигидропиридинов. В фармакологических свой-

ствах этих препаратов преобладает способность вызывать расширение гладкомышечных клеток периферических сосудов, в первую очередь – артерий. В отличие от двух других групп антагонистов кальция – фенилалкиламинов (верапамила) и бензотиазепинов (дилтиазема) – дигидропиридиновые антагонисты кальция в значительно меньшей степени влияют на сократимость миокарда и практически не влияют на проводящую систему сердца.

Поэтому дигидропиридиновые антагонисты кальция являются, в первую очередь, периферическими вазодилаторами, они рефлекторно увеличивают тонус симпатической нервной системы, за счет этого они могут увеличивать частоту сердечных сокращений.

Из этих свойств вытекают особенности клинического применения дигидропиридиновых антагонистов кальция. Они используются для лечения артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, вазоспастической стенокардии. Дигидропиридины не обладают антиаритмическими свойствами, их прием не противопоказан (в отличие от верапамила и дилтиазема) при выраженной брадикардии, синдроме слабости синусового узла, нарушениях атриовентрикулярной проводимости.

Принципиальных отличий нифедипина от других дигидропиридиновых антагонистов кальция нет. Свойства нифедипина в значительной степени зависят от того, в какой лекарственной форме он назначается, об этом будет сказано ниже.

Вопрос: Какие существуют лекарственные формы нифедипина и чем они отличаются друг от друга?

Ответ: Первоначально нифедипин использовали в виде так называемых, быстро распадающихся, капсул. При их проглатывании нифедипин быстро всасывался, в крови очень быстро достигалась значительная его концентрация, после достижения максимума концентрация препарата столь же быстро начинала падать. Продолжительность действия капсул нифедипина составляет 3-5 ч.

Такая лекарственная форма нифедипина оказалась очень удобной в тех случаях, когда требуется добиться быстрого эффекта препарата, в первую очередь, для купирования гипертонических кризов. Однако, при использовании нифедипина в виде капсул он достаточно часто дает побочные эффекты, что связано с быстрым нарастанием и быстрым спадом концентрации препарата в крови. Эти побочные эффекты, в основном, являются следствием выраженной, иногда избыточной, вазодилатации и заключаются в появлении тахикардии, значительном снижении

артериального давления, чувстве жара. Быстрый спад концентрации препарата может приводить к возникновению синдрома отмены (см. ниже).

Таблетки нифедипина (известны в России под названиями кордафлекс, коринфар, кордафен и др.) обычно содержат 10 мг препарата и обладают более длительным эффектом, чем капсулы нифедипина, их действие продолжается 5-6 ч. Концентрация нифедипина в крови при использовании таблеток нарастает не так быстро, как при использовании капсул, спад концентрации препарата также происходит более плавно. Поэтому таблетки нифедипина несколько реже дают побочные действия, чем капсулы.

Еще более длительным эффектом, продолжающимся около 12 ч, обладают специальные таблетки нифедипина с медленным высвобождением препарата (их международное обозначение – SR, что означает sustained release – медленно высвобождающийся). Первым таким препаратом в России был адалат-SL в дозе 20 мг (фирма Байер). Недавно появился препарат кордафлекс-ретард (фирма ЭГИС, содержит 20 мг нифедипина). Этот препарат вполне доступен по цене, стоимость его в несколько раз ниже, чем адалата-SL. Было проведено специальное исследование по сравнению биоэквивалентности адалата-SL и кордафлекса-ретард. Оно показало, что все основные фармакокинетические параметры (период полувыведения препарата, максимальная концентрация в крови, время достижения максимальной концентрации) адалата-SL и кордафлекса-ретард были одинаковыми. Это означает, что практические врачи в настоящее время обладают эффективным и недорогим препаратом нифедипина пролонгированного действия.

Существуют препараты нифедипина значительно пролонгированного действия, способные поддерживать концентрацию препарата в течение 24 ч после однократного приема (нифедипин-ГИТС – гастроинтестинальная терапевтическая система). Стоимость таких препаратов очень высока, реально лишь немногие больные могут позволить себе лечиться такими препаратами.

Вопрос: В последнее время широко рекламируются более современные, чем нифедипин, антагонисты кальция – амлодипин, фелодипин, лацидипин. Имеют ли они существенные преимущества перед нифедипином?

Ответ: Все названные препараты относятся к группе дигидропиридинов, фармакологические свойства которых, как уже отмечалось, очень близки. За счет иной химической структуры они обладают более длительным действием, чем нифедипин. Наиболее длительным действием из этих препаратов обладает амлодипин. Однако, как упоминалось выше, специальные лекарственные формы нифедипина также способны существенно продлить эффект этого препарата.

Поэтому для клинициста нет принципиальной разницы, каким именно препаратом из группы дигидропиридинов лечить больного, большее внимание следует уделять лекарственной форме препарата.

Вопрос: Почему в последнее время рекомендуют использовать именно лекарственные формы нифедипина пролон-

гированного действия и означает ли это, что необходимо отказаться от препаратов нифедипина обычной продолжительности действия?

Ответ: Как уже отмечалось выше, преимущество препаратов нифедипина пролонгированного действия не только в том, что их можно принимать реже (обычно 2 раза в день), но и в том, что они реже дают побочные действия, связанные с избыточным вазодилатирующим эффектом нифедипина – значительное снижение артериального давления, головокружение, чувство жара, покраснение кожных покровов.

Что касается обычных таблеток нифедипина (именно таблеток, а не капсул), то их, безусловно, тоже можно использовать. Следует лишь правильно назначать эти препараты. Для этого надо помнить, что для того, чтобы добиться постоянного эффекта, эти препараты назначаются 4 раза в день, причем препарат обязательно должен приниматься на ночь. Такой способ приема хотя и не удобен, но позволяет добиться достаточно равномерной концентрации нифедипина в крови в течение всех суток.

Вопрос: Каковы эффективные дозы нифедипина?

Ответ: Величина эффективной дозы нифедипина варьирует у разных больных, поэтому для каждого конкретного больного врач должен стремиться подобрать эффективную дозу этого препарата. При использовании обычных таблеток нифедипина величина эффективной разовой дозы колеблется от 10 до 20 мг, иногда ее приходится увеличивать до 30 мг. Дальнейшее увеличение дозы в принципе также возможно (возможно назначение нифедипина в разовой дозе до 50 мг), однако это редко дает дополнительный эффект (по сравнению с дозой 30 мг), но значительно увеличивает риск побочных эффектов.

Разовые дозы нифедипина при использовании лекарственных форм пролонгированного действия больше по сравнению с дозами обычных таблеток пропорционально длительности действия препарата. Так, разовые дозы препаратов нифедипина, действующих около 12 ч, составляют от 20 до 40 мг.

Вопрос: Каковы показания и противопоказания к назначению нифедипина? Можно ли назначать нифедипин при нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда?

Ответ: Нифедипин с успехом используется для лечения стабильной стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии. Он является высокоэффективным антигипертензивным препаратом и может использоваться при всех формах артериальной гипертонии. Есть данные об эффективности нифедипина при ряде других заболеваний – мигрени, легочной гипертензии, заболеваниях периферических артерий, болезни и синдроме Рейно.

Нифедипин не следует назначать при клинически выраженной сердечной недостаточности, выраженной гипотонии. Нифедипин в виде короткодействующих лекарственных форм не следует назначать при нестабильной стенокардии. Длительнодействующие лекарственные формы нифедипина при этом заболевании следует назначать только в комбинации с бета-адреноблокаторами. Назначение

нифедипина нежелательно в первые дни острого инфаркта миокарда. К назначению этого препарата на фоне острого инфаркта миокарда можно прибегнуть лишь при упорной, не поддающейся лечению другими антиангинальными препаратами стенокардии, только в виде длительнодействующих лекарственных форм и только в комбинации с бета-адреноблокаторами.

Вопрос: Влияет ли нифедипин на развитие гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертонией?

Ответ: Гипертрофия левого желудочка осложняет течение артериальной гипертонии и является независимым фактором риска при этом заболевании. В ряде исследований было показано, что регулярный прием нифедипина у больных артериальной гипертонией предупреждает прогрессирование гипертрофии левого желудочка и даже может вызывать ее обратное развитие. По выраженности этого действия нифедипин не уступает другим антигипертензивным препаратам, в частности, ингибиторам фермента, превращающего ангиотензин.

Вопрос: Какие существуют побочные и нежелательные эффекты нифедипина и как практический врач должен вести себя в случае их появления?

Ответ: Побочные явления, вызываемые нифедипином, характерны для всей группы дигидропиридиновых антагонистов кальция и, прежде всего, связаны с вызываемой этими препаратами дилатацией артерий и рефлекторным увеличением тонуса симпатической нервной системы. Это, прежде всего, появление жара, покраснение кожных покровов, возникновение тахикардии, головной боли, головокружения. Иногда отмечается достаточно выраженное снижение артериального давления. Как уже отмечалось, эти побочные действия наблюдаются чаще и выражены в большей степени при использовании короткодействующих лекарственных форм нифедипина.

Все дигидропиридиновые антагонисты кальция при регулярном назначении могут вызывать появление отеков на ногах, выраженность этого действия обычно прямо пропорциональна назначаемой дозе. Вероятность возникновения отеков не зависит от того, в какой лекарственной форме назначается нифедипин.

Давно замечено, что в редких случаях при назначении нифедипина больным ИБС, страдающим стенокардией, может возникать парадоксальное действие: учащение приступов стенокардии. Это действие получило название проишемического, его возникновение чаще наблюдается при использовании короткодействующих лекарственных форм нифедипина, однако, оно возможно и при назначении лекарственных форм пролонгированного действия. Проишемическое действие может возникать и при использовании других дигидропиридиновых антагонистов кальция, в частности, при назначении амлодипина.

Для нифедипина характерен синдром отмены, возникающий при резком прекращении лечения этим препаратом. У больных ИБС он проявляется в снижении переносимости физической нагрузки, учащении приступов стенокар-

дии, иногда – в появлении приступов стенокардии покоя. Поэтому нифедипин нельзя отменять сразу, при прекращении лечения, даже в тех случаях, когда оно не было эффективным, отмену препарата проводят постепенно, уменьшая дозу в течение 3-5 дней.

При регулярном лечении нифедипином, как и другими дигидропиридиновыми антагонистами кальция, их эффект может ослабевать вследствие развития привыкания или толерантности. Если такое произошло, то необходимо отменить препарат (постепенно) и сделать перерыв в лечении на несколько недель, после этого чувствительность к препарату обычно восстанавливается.

Вопрос: С какими препаратами можно комбинировать нифедипин и с какими препаратами его комбинировать не следует?

Ответ: Нифедипин очень хорошо сочетается с бета-адреноблокаторами, причем последние нередко препятствуют повышению тонуса симпатической нервной системы, возникающему на фоне приема нифедипина, в частности, устраняют тахикардию. Нифедипин можно комбинировать с любыми диуретиками, ингибиторами фермента, превращающего ангиотензин.

Нифедипин, в отличие от некоторых других антагонистов кальция (например, верапамила), не взаимодействует с дигоксином, поэтому при комбинации этих двух препаратов коррекции дозы дигоксина не требуется.

Нифедипин нежелательно комбинировать с препаратами, которые, как и он, обладают вазодилатирующим действием. В частности, не рекомендуется назначать нифедипин совместно с нитратами. Последние, как и нифедипин, снижают артериальное давление и вызывают тахикардию. При совместном назначении нифедипина и нитратов может наблюдаться значительное снижение артериального давления, выраженная тахикардия. При использовании такой комбинации может регистрироваться проишемический эффект.

Вопрос: Насколько безопасно длительное лечение нифедипином? Верно ли, что длительный прием нифедипина может способствовать увеличению смертности больных?

Ответ: Как уже отмечалось, за более чем двадцатипятилетний период назначения нифедипина в клинике накоплен огромный опыт использования этого препарата, стали хорошо известны и понятны как его достоинства, так и недостатки (которые есть у любого препарата). Стали очевидны показания и противопоказания к назначению нифедипина, особенности действия различных его лекарственных форм. Поэтому на этот вопрос можно дать конкретный ответ: назначение нифедипина абсолютно безопасно в том случае, если оно осуществляется грамотно, с учетом особенностей течения болезни у каждого конкретного больного и особенностей действия конкретной лекарственной формы нифедипина.

О том, что применение короткодействующих лекарственных форм нифедипина может вызывать ухудшение течения заболевания у больных нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда, уже говорилось. Эти дан-

ные были получены еще в середине 80-х годов в исследованиях HOT, SPRINT, SPRINT-2. Никаких данных о том, что длительный прием нифедипина вызывает увеличение смертности или количества сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильно протекающей ИБС и у больных артериальной гипертонией, не существует. Более того, в ряде крупных контролируемых исследований, закончившихся недавно, было показано, что прием нифедипина может способствовать улучшению прогноза болезни. Так, в исследовании INSIGHT было показано, что длительный прием (около 3 лет) нифедипина пролонгированного действия (нифедипина-ГИТС) больными артериальной гипертонией существенно уменьшает смертность. Ранее аналогичные данные были получены в исследовании STONE.

Вопрос: Возможно ли купировать гипертонические кризы с помощью нифедипина?

Ответ: Быстрота и надежность гипотензивного действия нифедипина делают его незаменимым средством для купирования гипертонических кризов. Для этого используют капсулы нифедипина и таблетки обычной продолжи-

тельности действия. Если их разжевать во рту, то действие нифедипина проявляется уже через несколько минут. Такой способ неприемлем лишь для больных с повышенной чувствительностью к нифедипину, у которых в ответ на его прием возникает резкое покраснение кожных покровов, чувство жара, головокружение.

Вопрос: Что можно порекомендовать больному, у которого нет возможности покупать современные дорогостоящие лекарственные формы нифедипина?

Ответ: Во-первых, как уже отмечалось, существуют препараты нифедипина пролонгированного действия, по стоимости почти не отличающиеся от обычных таблеток нифедипина (например, кордафлекс-ретард в дозе 20мг, выпускаемый фирмой ЭГИС). Если же и такие препараты приобрести нет возможности, то можно принимать обычные таблетки нифедипина в дозе 10 мг, но принимать их желательно 4 раза в день, причем обязательно принимать препарат на ночь. Такой способ назначения нифедипина обеспечивает достаточно равномерный эффект препарата в течение суток.

поступила

* * *