

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НИФЕДИПИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Алимова Е. В.¹, Марцевич С. Ю.¹, Горбунов В. М.¹, Деев А. Д.¹, Хирманов В. Н.², Соколова Л. А.², Подзолков В. И.³, Карпов Ю. А.⁴.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР России, Москва¹; Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург²; Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова³, Москва; Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР России, Москва⁴

Резюме

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного действия — нифекарда-XL — в сравнении с обычными таблетками нифедипина при артериальной гипертонии (АГ). В исследование включено 147 пациентов мягкой и умеренной АГ (61 мужчина и 86 женщин) в возрасте от 21 до 81 года. С помощью рандомизированного перекрестного метода пациентам назначали последовательно либо нифекард-XL в дозе 30 мг 1 раз в день, либо коринфар обычный 10 мг 3 раза в день. При недостаточном гипотензивном эффекте доза увеличивалась через 2 недели. Перед 1-м и 2-м курсами — контрольный период — 1 неделя — отмена гипотензивной терапии. Лечение каждым препаратом — 1 месяц. Эффективность лечения оценивали с помощью офисного измерения АД и суточного АД-мониторирования. Полностью исследование завершили 127 человек. Нифекард-XL в дозе 30 мг в день был эффективен у 108 пациентов, 29 потребовалось 60 мг в день. Коринфар обычный в дозе 30 мг в день был эффективен у 93 больных, в дозе 60 мг в день — у 41 больного. Средняя доза нифекарда-XL составила $36,4 \pm 12,3$ мг/день, коринфара обычного — $39,2 \pm 13,9$ мг/день.

По данным офисных измерений АД, нифекард-XL оказывал более выраженный эффект на САД, различия между препаратами были статистически значимыми. По влиянию на ДАД препараты были одинаково эффективны. По данным суточного мониторинга АД, оба препарата вызвали достоверное снижение систолического, диастолического, среднего АД, индексов времени систолического и диастолического АД, между препаратами не было статистически значимых различий.

Побочные явления были типичными для данной группы препаратов и регистрировались в 33 случаях при назначении коринфара обычного и в 16 случаях — при назначении нифекарда-XL.

Ключевые слова: артериальная гипертония, нифедипин пролонгированного действия, эффективность, безопасность.

Антагонисты кальция занимают одно из ведущих мест в лекарственной терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, благодаря высокой эффективности и безопасности при их назначении (2). В последние годы при лечении артериальной гипертонии предпочтение отдается антагонистам кальция второго поколения, обладающим пролонгированным эффектом. Существенным преимуществом этих препаратов является возможность их назначения — два или даже один раз в день, что существенно улучшает приверженность больных терапии. Создан ряд лекарственных форм верапамила, дилтиазема, нифедипина пролонгированного действия [3, 5].

Осмо-адалат — эталонный препарат нифедипина, который может назначаться один раз в день [1, 5]. Однако стоимость его достаточно высока, что делает его недоступным для большинства больных. В последнее время появились более дешевые аналоги нифедипина пролонгированного действия, которые могут назначаться один раз в день, один из них — нифекард-XL.

Целью настоящего исследования являлось изучение

эффективности и безопасности новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного действия — нифекарда-XL — у больных с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертонией в сравнении с традиционной лекарственной формой нифедипина — обычными таблетками, принимаемыми 3 раза в день.

Материал и методы

Исследование было многоцентровым, использовался рандомизированный перекрестный метод. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГУ ГНИЦ ПМ. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для исследования были отобраны мужчины и женщины в возрасте от 18 лет с мягкой и умеренной эссенциальной гипертонией: систолическое артериальное давление (САД) более 140 мм рт.ст. и менее 180 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) более 90 мм рт.ст., но менее 110 мм рт.ст.

В исследование не включали больных с симптома-

тической артериальной гипертонией, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда, застойной сердечной недостаточностью (NYHA III-IV класс), гемодинамически значимыми пороками сердца, артериальной гипотонией, поражением печени и почек, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, перенесенным недавно нарушением мозгового кровообращения, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, беременных женщин и женщин в период лактации.

В исследовании приняли участие 147 больных (61 мужчина и 86 женщин) в возрасте от 21 до 81 года. Средний возраст пациентов составил $53,8 \pm 12,5$ лет. Длительность заболевания АГ колебалась от 1 года до 52 лет (в среднем, около $13,3 \pm 10,2$ лет).

Факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, распределялись следующим образом: у 29 больных (19,7%) ФР отсутствовали совсем, у 56 человек (38,1%) присутствовало по 1 ФР, у 49 человек (33,3%) — по 2 ФР и у 13 человек (8,8%) — по 3 ФР. У 4,1% пациентов в анамнезе — перенесенный инфаркт миокарда, у 12,2% присутствовала стенокардия. При этом все пациенты с ИБС на момент исследования были в стабильном состоянии.

При первом визите пациента в клинику проводился сбор анамнеза, измерение АД после 10-минутного отдыха. В качестве результирующего АД бралось среднее из трех цифр, измеренных через каждые 2 мин в положении сидя. Среднее АД в положении сидя должно было быть более 139/89 мм рт. ст. и менее 179/109 мм рт. ст. до приема гипотензивных препаратов. Если пациент соответствовал всем критериям включения, то он подписывал форму информированного согласия. Каждому больному проводилось два курса лечения: нифедипином стандартным (коринфар производства AWD Pharma, Германия) и нифедипином пролонгированного действия (нифедкард-XL производства компании Lek, Словения). Последовательность назначения курсов для каждого больного определялась путем рандомизации. Каждому курсу лечения предшествовал контрольный период продолжительностью 7 дней, в течение которого больные не принимали никаких антигипертензивных препаратов. Длительность лечения каждым препаратом составляла 4 недели. Препараты назначались следующим образом: коринфар в начальной дозе 10 мг 3 раза в день, нифедкард-XL 30 мг 1 раз в день. Контроль артериального давления (в положении пациента сидя, трижды с интервалом в 2 мин) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили исходно, а также через две и четыре недели терапии. На второй неделе исследования, при недостаточном гипотензивном эффекте дозы препаратов увеличивали в 2 раза: коринфара — до 60 мг/сут (по 20 мг 3 раза в день), нифедкарда-XL — до 60 мг 1 раз в день.

До назначения активной терапии и в конце курса терапии каждым из препаратов проводили суточное мониторирование АД. Использовали аппараты фирмы SCHILLER, модель BR-102. Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов осуществляли методом опроса во время каждого визита.

Обработку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации — SAS (Statistical Analysis System). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.).

Гипотензивный эффект каждого препарата оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня по окончании 4-х недельного курса терапии). Препарат считали эффективным, если регистрировалось снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт. ст. или отмечалось снижение ДАД на 10 мм рт. ст. и более и/или САД на 20 мм рт.ст. и более.

Результаты исследования

Полностью исследование завершили 127 человек. Выбыли из исследования 20 пациентов: отказ без объяснения причины — 7 человек, неэффективность терапии — 1 человек, побочные явления — 9 человек, другие причины — 3 человека.

Через четыре недели терапии оба препарата приводили к достоверному снижению показателей как САД, так и ДАД. При этом при офисном измерении АД отмечался более выраженный гипотензивный эффект нифедкарда-XL в отношении САД, различия между препаратами были статистически значимыми ($p < 0,05$). По влиянию на ДАД препараты были одинаково эффективны. На фоне приема обоих препаратов регистрировалось незначительное увеличение ЧСС, при этом влияние нифедкарда-XL на данный показатель было менее значительным, однако достоверной разницы между препаратами не отмечалось (рис. 1).

По результатам суточного мониторирования АД через 4 недели терапии как нифедкард-XL, так и обычный коринфар приводили к достоверному снижению САД, ДАД, среднего АД, индекса времени САД и ДАД по сравнению с исходными данными. Эффективность препаратов была примерно одинаковой, значимых различий между ними выявлено не было (рис. 2).

Нифедкард-XL в дозе 30 мг/день был эффективен у 108 пациентов, 29 больных принимали нифедкард-XL в дозе 60 мг/день. Коринфар обычный в дозе 30 мг/день был эффективен у 93 пациентов, увеличение дозы до 60 мг/день потребовалось 41 пациенту (табл. 1). Средняя доза нифедкарда-XL во время исследования составила $36,4 \pm 12,3$ мг/день, коринфара обычного — $39,2 \pm 13,9$ мг/день, различия между препаратами были недостоверными.

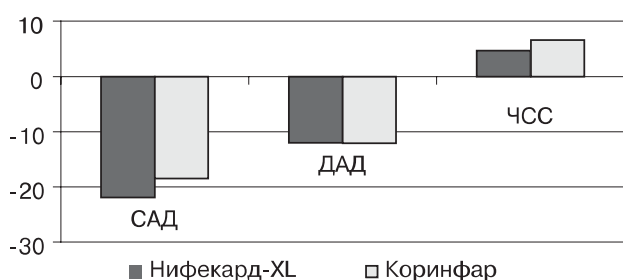


Рис. 1. Изменения показателей САД, ДАД и ЧСС при офисном измерении АД через 2 месяца терапии (Δ САД и Δ ДАД). Условные обозначения: * – $p < 0.05$ – достоверность различий между препаратами.

Достижение целевого уровня АД ($АД < 140/90$ мм рт.ст.) было зарегистрировано у 15 пациентов (11,6%) на фоне лечения коринфаром обычным, у 18 пациентов (14%) – на фоне лечения нифекардом-ХЛ и у 66 пациентов – на фоне лечения обоими препаратами; различия между препаратами были недостоверными.

При анализе гипотензивного эффекта препаратов по их влиянию на снижение САД на 20 мм рт. ст. и/или ДАД на 10 мм рт. ст. Нифекард-ХЛ был эффективен у 16 больных (12,4%), коринфар обычный – у 18 (14%); различия между препаратами недостоверны.

Во время исследования у 33-х больных были зарегистрированы неблагоприятные побочные явления. При лечении нифекардом-ХЛ зарегистрированы побочные явления у 11 больных, при лечении коринфаром обычным – у 22 больных, при этом у 6-ти пациентов побочные явления регистрировались на фоне приема обоих препаратов (рис. 3).

Всего было отмечено 49 случаев побочных явлений, из них 16 (33%) – на терапии нифекардом-ХЛ и 33 (67,4%) – на терапии коринфаром обычным. Регистрируемые побочные явления были типичными для данного класса препаратов и во всех случаях не носили характера серьезных. В данном исследовании ни у одного из 127 пациентов, завершивших его, ни в одном случае неблагоприятных явлений не требовалось медикаментозной коррекции или отмены терапии.

Обсуждение результатов

Следует обратить внимание, что настоящее исследование проводилось в соответствии с рекомендациями и правилами GCP: оно было многоцентровым, использовался рандомизированный перекрестный метод, строгие критерии включения в исследование и критерии исключения, достоверных отличий по основным

Таблица 1

Применяемые дозы препаратов

	30 мг	60 мг	Средняя доза
Нифекард-ХЛ	108 человек	29 человек	$36,4 \pm 12,3$ мг/день
Коринфар	93 человека	41 человек	$39,2 \pm 13,9$ мг/день

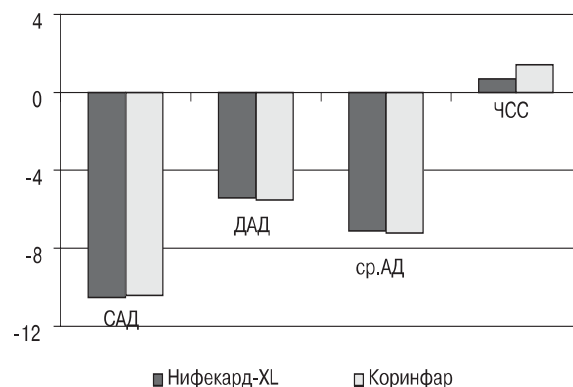


Рис. 2. Изменения показателей АД и ЧСС на фоне терапии по данным суточного мониторинга АД ($JGM \pm m$). Условные обозначения: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ср.АД – среднее АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, достоверных различий между препаратами не отмечалось.

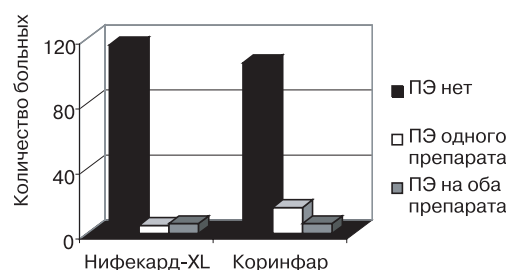


Рис. 3. Количество больных с регистрируемыми у них побочными эффектами (ПЭ).

показателям между группами рандомизации выявлено не было (табл. 2.).

Проведенное нами исследование еще раз показало, что нифедипин является высокоэффективным препаратом при лечении артериальной гипертензии. Оба препарата, назначаемые в виде монотерапии, приводили к существенному и достоверному снижению САД и ДАД. Данный эффект наблюдался как при офисных измерениях АД, так и при суточном мониторингировании АД.

Обращает на себя внимание, что представитель антагонистов кальция второго поколения – нифекард-ХЛ – был эффективен в первой дозе у большего числа пациентов, нежели коринфар-обычный. Влияние нифекарда-ХЛ на ЧСС (ее увеличение), по-видимому, вследствие различия в фармакокинетике препаратов, было выражено в меньшей степени, чем влияние коринфара обычного на тот же показатель. Однако различия в обоих случаях не были статистически значимыми.

Преимуществом антагонистов кальция пролонгированного действия является и кратность их приема, что существенно повышает комплаентность больных артериальной гипертензией [4]. Данное исследование продемонстрировало, что для достижения аналогичного эффекта нифедипина пролонгированного действия (нифекарда-ХЛ) требовался однократный прием, в то время

Таблица 2
Сравнительная характеристика больных
(успех рандомизации)

	Нифекард-XL	Коринфар	p
Возраст, лет	53,0 ± 1,4	54,5 ± 1,4	0,4
Давность АГ, лет	13,2 ± 1,2	12,6 ± 1,2	0,7
ИМТ, кг/м ²	28,0 ± 0,5	27,4 ± 0,5	0,4
Офисные измерения			
САД, мм рт.ст.	153,0 ± 1,2	153,0 ± 1,2	0,8
ДАД, мм рт.ст.	95,0 ± 0,7	94,5 ± 0,7	0,7
ЧСС	70,4 ± 0,9	73,1 ± 0,9	0,03
АД-мониторирование			
САД, мм рт.ст.	140,8 ± 1,8	135,9 ± 1,7	0,06
ДАД, мм рт.ст.	85,4 ± 1,2	84,4 ± 1,2	0,6
ЧСС	73,7 ± 1,3	73,9 ± 1,2	0,9
АД,пульсовое	55,7 ± 1,6	51,5 ± 1,5	0,06

Примечание: ИМТ – индекс массы тела (Кетле), САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений.

как нифедипин обычной продолжительности действия назначался 3 раза в день.

Немаловажным моментом при проведении данного

рода исследований является выявление побочных явлений при приеме препаратов. В многочисленных работах было продемонстрировано, что антагонисты кальция пролонгированного действия вызывают меньшее количество нежелательных явлений при их приеме, в отличие от антагонистов кальция обычной продолжительности действия [5, 6, 7]. Наше исследование продемонстрировало, что частота побочных явлений на фоне приема нифекарда- XL была в 2 раза меньше, чем при приеме коринфара обычного.

Немаловажным для пациентов с артериальной гипертонией в нашей стране является и тот факт, что стоимость изученного нами препарата нифедипина сравнительно невысока.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные продемонстрировали, что новая лекарственная форма нифедипина пролонгированного действия – нифекард-XL – является эффективным и безопасным препаратом при лечении больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией.

Литература

1. Brogden R.N., McTavish D.M. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris// Drugs 1995- 50-C.495-512.
2. Brown M.J. 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-C.366-372.
3. DeQuattro V., Li D., Lu Z.H. et al. Improved early morning blood pressure control with nifedipine GITS versus enalapril (once a day) despite equivalency in reduction of proteinuria in elderly hypertensives//Can. J. Physiol. Pharmacol. 1994. 72:Suppl. 1:135.
4. Hansson L. "Why don't you do as I tell you?" Compliance and anti-hypertensive regimens // Internat J. Clin. Practice 2002- 56- C.191-196.
5. Krakoff L.R., Bravo E.L., Tuck M.L. et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the treatment of hypertension// Am. J. Hypertens. 1990; 3: 318S-325S.
6. Salvetti A., Virdis A., Taddei S. et al. Trough: peak ratio of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and nifedipine retard in essential hypertensive patients: an Italian multicentre study// J. Hypertens. 1996; 14: C. 661-667.
7. S.Mohiuddin, D.Hilleman. Substituting nifedipine-GITS for immediate release calcium-channel antagonists in patients with stable angina pectoris// Curr. Ther. Res. –1991.-50-C.546-552.

Abstract

The aim of the study was to compare efficacy and safety of a new, prolonged-action nifedipine form – nifecard-XL, and standard nifedipine tablets, in arterial hypertension (AH). One hundred forty-seven individuals with mild to moderate AH (61 males, 86 females), aged 21-81, were included. In a randomized, cross-over study, patients were consecutively administered nifecard-XL (30 mg once a day), or corinfar (10 mg 3 times a day), for one month each. In non-responders, the dose was doubled after 2 weeks. Before 1st and 2nd course, there were control one-week periods, with all antihypertensives withdrawn. Efficacy was assessed during blood pressure (BP) office measurements and 24-hour BP monitoring. Total number of persons who completed the trial was 127. Nifecard-XL (30 mg per day) was effective in 108 participants, and in another 29 daily dose of 60 mg was needed. Corinfar (30 mg a day) was effective in 93 patients, and another 41 individuals had to be administered 60 mg. Mean daily dose for nifecard-XL was 36.4±12.3 mg, for corinfar – 39.2±13.9 mg.

According to office BP levels, nifecard-XL significantly better lowered systolic BP than corinfar. Both agents were equal in reducing diastolic BP. During 24-hour BP monitoring, nifecard-XL and corinfar significantly decreased systolic, diastolic, and mean BP, temporal indexes of systolic and diastolic BP, without any substantial differences between both agents.

Adverse events were typical for this class of antihypertensives, with 33 events registered in corinfar group, and 16 – in nifecard-XL group.

Keywords: arterial hypertension, long-acting nifedipin, efficacy, safety.

Поступила 12/07–2004