

30-летний юбилей нифедипина. Новые исследования открывают НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

А.О.Конради

НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург

2005 г. стал во многом юбилейным в области кардиологии и в первую очередь это касается артериальной гипертензии (АГ). В этом году вся медицинская общественность отмечает 100-летие со дня изобретения аускультативного метода измерения артериального давления Н.С.Коротковым. В 2005 г. исполняется 30 лет с момента первого клинического применения одного из основных и активно развивающихся классов антигипертензивных препаратов – антагонистов кальция (АК). Именно в 1975 г. вошел в клиническую практику адалат – короткодействующие капсулы нифедипина, разработанный и внедренный компанией «Байер». Сегодня мы уже не представляем лечения АГ без различных препаратов нифедипина, которые претерпели существенную эволюцию в течение этих трех десятилетий. На смену короткодействующим капсулам пришли более пролонгированные препараты, а вершиной этого эволюционного процесса стало создание уникальной лекарственной формы с контролируемым пролонгированным высвобождением ОСМО-адалата (нифедипина ГИТС), разработка которой также принадлежит компании «Байер».

Дигидропиридиновые АК уже в течение нескольких десятилетий остаются одной из ведущих групп препаратов для лечения АГ. Длительное время ставились под сомнение их возможные эффекты на ряд конечных точек, в частности инфаркт миокарда, но благодаря метаанализам, проведенным в последние годы [1], а также ряду крупных исследований [2, 3] можно считать доказанным тот факт, что их применение является в равной степени эффективным и безопасным в лечении АГ в сравнении с другими классами препаратов, в том числе у пациентов высокого риска. Однако вопрос о том, является ли снижение артериального давления (АД) единственным фактором, имеющим значение в лечении больных АГ, или класс-специфичные эффекты (или преимущества конкретного препарата) также могут иметь значение в профилактике жестких и суррогатных конечных точек, остается открытым. Именно это и является основанием для дальнейшего проведения клинических исследований, в том числе с применением блокаторов кальциевых каналов, которые постепенно позволяют выявить те эффекты, которые лежат за рамками снижения АД и могут быть в конечном итоге полезны при условии многолетней антигипертензивной терапии.

В настоящее время уже не ставится вопрос о возможности каких-либо глобальных преимуществ в лечении АГ у отдельных классов лекарственных препаратов, так как стало очевидным, что выбор лекарственного препарата определяется конкретной клинической ситуацией, наличием других факторов риска и сопутствующей патологии. Кроме этого, ни один из классов антигипертензивных препаратов не обеспечивает в равной степени профилактику наступления всех конечных точек, равно как и параллельного воздействия на промежуточные (суррогатные) точки. Эти обстоятельства постепенно привели к тому, что появилась концепция преимущественного использования отдельных классов препаратов у особых групп пациентов, которая присутствует во всех современных рекомендациях по лечению АГ [4–6].

Существуют данные о несколько большей способности АК профилактировать инсульт в сравнении с другими классами [1, 2], тогда как отсутствие увеличения случаев

ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений при применении длительнодействующих препаратов также можно считать доказанным [1, 3]. Что касается суррогатных точек, то дигидропиридиновые АК сегодня по-прежнему являются лидерами в отношении коррекции атеросклероза и, в частности, изменений в сонных артериях [7, 8]. Имеется также ряд данных об их позитивных эффектах на сердечно-сосудистое ремоделирование и дисфункцию эндотелия, что может лежать в основе улучшения отдаленного прогноза у пациентов, особенно при сочетании АГ с ИБС и другими проявлениями атеросклероза.

Говоря об АК в целом, следует подчеркнуть, что все крупные исследования, которые послужили для формирования тех или иных выводов, выполнены с применением либо длительнодействующих лекарственных форм нифедипина (прежде всего нифедипина ГИТС), либо с применением АК III поколения, что не позволяет нам экстраполировать их результаты на короткодействующие препараты. Это связано с тем, что длительность и плавность антигипертензивного эффекта является, по современным представлениям, одним из решающих звеньев в эффективном и безопасном снижении АД [5].

Нифедипин ГИТС и атеросклероз: каковы механизмы эффекта?

Позитивные эффекты нифедипина ГИТС (ОСМО-адалат) на маркеры атеросклероза были доказаны еще в хорошо известном исследовании INSIGHT. Дополнительные фрагменты этого исследования (так называемые подисследования) последовательно показали преимущества терапии, основанной на нифедипине ГИТС в сравнении со стандартной в отношении уменьшения кальцификации коронарных артерий, толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий и улучшения функций эндотелия [9–11]. Индекс кальция в коронарных артериях возрос на 78% в группе контроля и только на 40% в группе больных, получавших нифедипин ГИТС (рис. 1). Данные ультразвуковых исследований (УЗИ) высокого разрешения сонных артерий, которые были получены у субпопуляции исследования (439 больных), показали, что степень прогрессирования утолщения КИМ была существенно меньше на фоне лечения нифедипином ГИТС среди больных, получавших терапию в течение 4 лет.

Рис. 1. INSIGHT – кальцификация коронарных артерий.

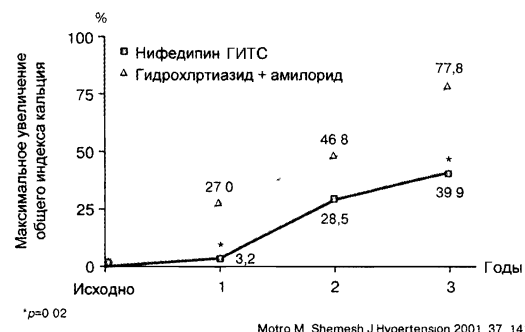
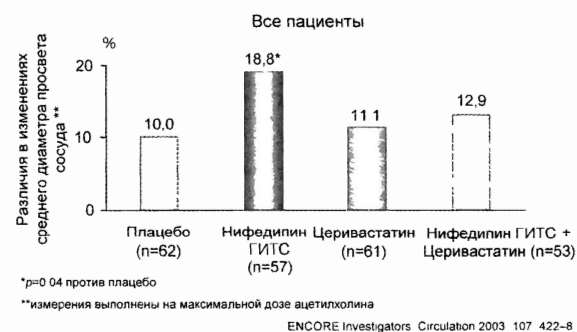


Рис. 2. ENCORE – улучшение функции эндотелия в коронарных артериях.



Улучшение функционального состояния эндотелия при применении АК может быть связано с несколькими причинами. В основе этого так или иначе лежит антиоксидантный эффект АК, что сопровождается уменьшением деградации оксида азота и повышением его биодоступности. Не исключается и непосредственная стимуляция высвобождения оксида азота. Для нифедипина ГИТС показан целый ряд позитивных эффектов на состояние эндотелия. Это и влияние на проницаемость мембраны эндотелиальных клеток [12], что проявляется в отсутствие увеличения проницаемости эндотелия в ответ на ишемию и может способствовать антиатеросклеротическому эффекту. Помимо этого для нифедипина ГИТС показана способность улучшать эндотелийзависимую вазодилатацию при стабильных уровнях АД и липидов [13]. Наконец, относительно недавно была показана способность нифедипина ускорять процесс регенерации эндотелиальных клеток [14] и уменьшать сосудистое воспаление и адгезивные свойства эндотелия [15]. Все это может в определенной мере объяснять антиатеросклеротические свойства препарата, включая уменьшение толщины КИМ.

Непосредственные эффекты нифедипина ГИТС на дисфункцию эндотелия в коронарных сосудах были показаны в исследовании ENCORE [16], в котором отмечено улучшение функции эндотелия на 88% за 6 мес терапии, что еще раз подчеркивает потенциал данного препарата в лечении больных коронарным атеросклерозом (рис. 2).

Однако, учитывая отсутствие строгого параллелизма между суррогатными и жесткими конечными точками, наличие клинически значимых преимуществ АК, в том числе нифедипина ГИТС, в лечении больных с ИБС, требовало доказательной базы, что и явилось основной предпосылкой к проведению исследования ACTION, результаты которого недавно стали доступны широкой медицинской общественности. Необходимость такого исследования была продиктована также и тем, что длительная история применения АК в лечении ИБС до сих пор не была подкреплена доказательной базой о снижении частоты осложнений.

ACTION: характеристика исследования

Исследование представляло собой традиционное многоцентровое двойное слепое исследование, в котором приняли участие 7669 больных стенокардией старше 35 лет и фракцией выброса более 40%. Большинство больных (51%) перенесли ранее инфаркт миокарда и около 40% получали антигипертензивную терапию. Как и в большинстве подобных исследований, больные были представлены пациентами высокого и очень высокого риска. В целом популяция, включенная в данное исследование, не отличалась существенно от других крупных исследований, выполняемых с участием пациентов со стабильной ИБС, в частности от популяции больных в исследовании EUROPA. Необходимо подчеркнуть, что

данное исследование явилось самым крупным в истории клиническим исследованием с применением АК у больных ИБС [17].

Критерии включения:

- возраст старше 35 лет;
- документированная ИБС – перенесенный инфаркт миокарда, реваскуляризации или положительный стресс-тест;

- стабильное клиническое состояние;
- стабильная антиангинальная терапия без АК.

Основные критерии исключения:

- симптомная хроническая сердечная недостаточность, требующая терапии;
- сердечно-сосудистое событие в предшествующие 3 мес;
- планируемая коронарография или эндоваскулярные вмешательства;
- непереносимость АК;
- клинически значимая клапанная или легочная патология;
- неконтролируемый инсулинзависимый диабет;
- болезни желудочно-кишечного тракта, которые могут вызвать нарушения всасывания нифедипина ГИТС или фармакокинетику препарата;
- любое состояние, ограничивающее продолжительность жизни;
- ортостатическая гипотония или систолическое АД ≤ 90 мм рт.ст.;
- систолическое АД ≥ 200 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 105 мм рт.ст.;
- беременность.

Пациенты были рандомизированы на две группы, одна из которых получала нифедипин ГИТС, а другая – плацебо. Стартовая доза нифедипина составила 30 мг и в дальнейшем титровалась до 60 мг в сутки. Пациенты получали всю необходимую терапию по поводу ИБС, включая статины, которые были либо продолжены, либо назначены вновь при включении в исследование. Больные не могли получать в течение исследования АК, в том числе за 2 нед до рандомизации, а также положительные инотропные средства и антиаритмики 1-го класса. Визиты осуществлялись через 2 нед, 6 нед и в последующем каждые 6 мес на протяжении 4–6 лет.

Первичные конечные точки

- Общая смертность
- Инфаркт миокарда
- Сердечная недостаточность
- Инвалидизирующий инсульт
- Рефрактерная стенокардия
- Реваскуляризация периферических сосудов

Основные результаты исследования

В идеале исследование должно было оценить три потенциальных позитивных эффекта нифедипина в отношении прогноза у больных стабильной ИБС: антигипертензивный (с учетом значимой доли больных с АГ), антиангинальный и антиатеросклеротический.

Исследование ACTION было завершено согласно первоначальному плану. Рандомизированы 7665 больных (3825 в группу нифедипина и 3840 в группу плацебо). В 97,3% случаев наблюдение было завершено в полном объеме согласно протоколу.

В общей популяции достоверные различия в пользу нифедипина были достигнуты по трем позициям, которые были ожидаемы и закономерны. Группа пациентов, получавших нифедипин ГИТС, имела более низкую частоту эпизодов стенокардии и необходимости в госпитализации, а также потребность в реваскуляризации и срочных ангиографических вмешательствах. В связи с этим был сделан вывод, что основным достижением данного исследования стала демонстрация безопасности и эффективности применения нифедипина у больных ИБС с целью контроля симптомов ИБС и соответ-

венно уменьшение необходимости в инвазивных вмешательствах, что сопровождается и экономическими преимуществами

В целом по группе применение нифедипина ГИТС обеспечивало дополнительное снижение суммарного риска на 11%

Поскольку эффекты не могут быть в равной степени выражены среди пациентов различных групп, как и в любом другом крупном исследовании, наибольший интерес представляет субанализ по подгруппам, который, несмотря на некоторую условность его проведения, поможет ответить на вопросы, каковы возможные механизмы достигаемого эффекта и каков контингент больных, у которых позитивный эффект лечения более выражен. Наиболее важным анализом в отношении исследования ACTION с самого начала представлялся раздельный анализ больных с АГ и нормальным АД, что позволило бы оценить вклад антигипертензивного эффекта нифедипина. Безусловно, представляет интерес также анализ больных с инфарктом миокарда с учетом имевших ранее место проблем с безопасностью АК у таких пациентов, а также данные о больных сахарным диабетом. Последнее представляло интерес принимая во внимание данные INSIGHT, показавшие определенные преимущества нифедипина ГИТС у этой подгруппы больных.

Результаты исследования ACTION у больных с сопутствующей АГ [18]

В исследовании приняли участие 3977 больных АГ. Больные АГ были несколько старше, чем пациенты с исходно нормальным уровнем АД и среди них было больше женщин (24% против 17%). Кроме этого, среди больных АГ несколько чаще наблюдались другие факторы риска, такие как гиперлипидемия и ожирение, тогда как доля курящих была меньше. Очевидно, что имелись и исходные различия в сопутствующей терапии. Так, больные, имеющие нормальный уровень АД, в основном получали только β -блокаторы, тогда как пациенты с АГ, как правило, принимали ингибиторы АПФ, диуретики, антагонисты рецепторов к ангиотензину II в качестве антигипертензивной терапии. При этом важно отметить, что характер сопутствующей АГ не различался в группах плацебо и активной терапии.

Динамика АД в исследуемых группах на протяжении 4 лет существенно различалась. Уровень АД был значительно ниже в группе больных, получавших нифедипин, как в подгруппе с АГ, так и в подгруппе с нормальным АД. При этом были выявлены отчетливые различия между подгруппами в отношении эффекта присутствия в терапии нифедипина ГИТС на конечные точки. Так, в подгруппе больных АГ наблюдали достоверное уменьшение частоты инвалидизирующих инсультов и новых случаев сердечной недостаточности на 38%, что не отмечено у пациентов без АГ. Частота инсультов и транзиторных ишемических атак снижалась в равной степени, независимо от наличия АГ. При этом в группе пациентов без АГ лечение нифедипином сопровождалось увеличением частоты реваскуляризации периферических сосудов. В целом у группы больных АГ лечение нифедипином ГИТС (ОСМО-адалат) приводит к дополнительному снижению суммарного риска на 13%.

Полученные при таком анализе результаты, с одной стороны, подтверждают имевшееся ранее представление о позитивных эффектах АК и собственно снижения АГ на частоту инсультов. С другой стороны, впервые получены принципиально новые данные об уменьшении случаев сердечной недостаточности на фоне применения нифедипина. Эти данные в сочетании с полученными ранее результатами ALLHAT и VALUE могут считаться окончательной победой АК в отношении безопасности их применения у больных с органическими поражениями, в первую очередь с коронарным атеросклерозом.

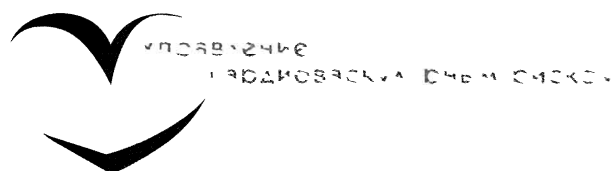
 **ОСМО-Адалат®**
нифедипин ГИТС

Наивысший уровень доказательства в своем классе



**больше, чем просто контроль
артериального давления**

ОСМО-Адалат® безопасно снижает частоту возникновения новых сердечно-сосудистых событий и положительно влияет на исход заболевания за счет двойного действия — снижения артериального давления и вазопротективного эффекта



Bayer Healthcare

Дополнительная информация в ОНИКСФАРМ
г. Москва 129010, Гроховский пер., дом 13, стр. 2
Тел. (095) 234 20 90, факс (095) 234 20 70
www.adalat.com

Значение результатов исследования ACTION для клинической практики

1 Исследование ACTION позволяет еще раз привлечь внимание к отличной переносимости пролонгированного нифедипина и его абсолютной безопасности, в том числе у больных, перенесших инфаркт миокарда

2 Исследование еще раз подчеркивает необходимость применения особой лекарственной формы нифедипина – с медленным высвобождением, что обеспечивает столь важный 24-часовой контроль АД

3 Исследование отчетливо доказало целесообразность применения нифедипина ГИТС у больных стабильной ИБС с позиций не только достижения антиангинального эффекта, но и профилактики конечных точек

4 Исследование продемонстрировало ряд преимуществ нифедипина ГИТС у всех групп пациентов, но особенно у больных АГ, что можно рассматривать как указание на предпочтительное использование данного препарата в лечении больных АГ с сопутствующей ИБС наряду с β -блокаторами и ингибиторами АПФ

Литература

1 MacMahon NB, Cauman S Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs results of prospectively designed overviews of randomized trials BPLTCT Lancet 2004, 345 1076–78

2 Brown M, Palmer C, Castaigne L et al Morbidity and Mortality in Patients Randomized to Double-Blind Treatment with Long-Acting Calcium Channel Blockers or Diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT) Lancet 2000, 356 366–72

3 Major Outcomes in High Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) JAMA 2002, 288, 2981–79

4 Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension J Hypertension 2003, 21 1011–53

5 Joint National Committee 2003 report of the Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VII) JAMA 2003, 255–61

6 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension J Hypertension 2003, 21 1983–92

7 Agabiti-Rosei E, Zulli R, Muesan M et al Reduction of cardiovascular structural changes by nifedipine GITS in essential hypertensive patients Blood Pressur 1998, 7(3) 160–9

8 Pitt B, Byington RP, Rurberg CD et al Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events PREVENT investigators Circulation 2000, 102 1503–10

9 Motro M, Schemesh J Calcium channel blocker slows the progression of early coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics Hypertension 2001, 37 1410–1403

10 Simon A, Gariepy J, Moyse D et al Different effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes Circulation 2001, 103 2949–54

11 Virdis A, Taddei S et al Nifedipine improves endothelium dependent vasodilatation by restoring nitric oxide Am J Hypertens 1999, 12 (Suppl) 57A

12 Hempel A, Lindschau C, Maasch C, et al Calcium antagonists ameliorate ischemia-induced endothelial cell permeability by inhibiting protein kinase C Circulation 1999, 99 2523–2529

13 Ghiadoni L, Magagna A, Versari D et al Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function Hypertension 2003, 41 1281–1286

14 Verhaar MC, Honing ML, van Dam T et al Nifedipine improves endothelial function in hypercholesterolemia, independently of an effect on blood pressure or plasma lipids Cardiovasc Res 1999, 42 752–60

15 Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease Circ Res 2001, 89 E1–7

16 The ENCORE investigators Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease, Circulation 2003, 107 422–8

17 Poole-Wilson PA, Lubien J, Kirwan BA et al Coronary disease trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators Effect of long-term nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial) randomized controlled trial Lancet 2004, 364 849–57

18 Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA et al Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension the ACTION trial J Hypertens 2005 (in press)