

О значении для клинической практики результатов исследований INSIGHT и ENCOR

В.Н.Хирманов

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова

Резюме. Представлены новейшие данные о клинической эффективности и безопасности применения пролонгированного лекарственного препарата из группы антагонистов медленных кальциевых каналов ОСМО-адалата (нифедипин ГИТС). Помимо выраженного и стойкого гипотензивного эффекта при монотерапии ОСМО-адалатом, при многолетнем применении отмечено значительное снижение частоты основных сердечно-сосудистых осложнений, включая смертельные, в частности, и у больных, ранее перенесших инфаркт миокарда. Гипотензивный эффект этого препарата не уступал таковому при использовании стандартной терапии мочегонным средством. Однако ОСМО-адалат более благоприятно воздействовал на метаболизм углеводов, липидов и мочевой кислоты, при его применении реже возникали окклюзии периферических артерий, подагра и сахарный диабет. Установлено, что применение этого препарата предотвращало увеличение толщины интимо-медиадного слоя сонных артерий и препятствовало прогрессированию кальциноза коронарных артерий (применение диуретика не препятствовало этому). Кроме того, в исследовании ENCOR было выявлено, что терапия ОСМО-адалатом приводит к предотвращению спастических реакций в коронарных артериях в связи с улучшением в них функции эндотелия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, ОСМО-адалат, сердечно-сосудистые осложнения, ремоделирование артерий, кальциноз, эндотелий.

Value of the results of INSIGHT and ENCOR studies for clinical practice

V.N. Khirmanov

Summary. The paper presents the latest data on the clinical efficacy and safety of OSMO adalate (Nifedepine GITS), a long-acting drug from a group of slow calcium channel blockers. In addition to its pronounced and steady-state antihypertensive effect during monotherapy, OSMO adalate, when long used, causes a significant reduction in the incidence of cardiovascular complications, including fatal events in particular, and in patients with prior myocardial infarction. The antihypertensive effect of this drug is not inferior to that of the routine diuretic therapy. However, OSMO adalate more favorably affects the metabolism of carbohydrates, lipids, and uric acid and less frequently induced peripheral arterial occlusions, gout, and diabetes mellitus. The use of this drug has been found to prevent an increase in the thickness of carotid intima-media layers, as well as progression of coronary arterial calcinosis (the use of a diuretics does not). Moreover, the ENCOR study has revealed that OSMO adalate therapy also prevents spastic reactions in the coronary arteries due to their better endothelial function.

Key words: arterial hypertension, treatment, OSMO adalate, cardiovascular complications, arterial remodeling, calcinosis, endothelium.

Эндотелий привлекает к себе все большее внимание практических врачей, по мере того как становится понятнее его важная роль в норме и при патологии, реальнее – эффективные лечебные и профилактические вмешательства.

Внутренняя выстилка сосудистых стенок сегодня представляется уже не просто статичным, пассивно полупроницаемым клеточным барьером, но активным органом ауто- и паракринной регуляции структуры и функции сосудов, свойств крови (вязкости, тромбогенности, способности клеток к адгезии, миграции и т.д.).

Пограничное расположение (между сосудом и кровью) монослой эндотелиальных клеток предопределяет их зависимость от состояния обеих соседних сред, уязвимость эндотелия. Многие известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензия, диабет, курение, дислипидемия, гиперурикемия) “выстреливают” именно в эту “мишень”.

Между тем в последнее время стало очевидным, что она может быть защищена как немедикаментозными, так и лекарственными средствами. Рассмотрим данные крупных международных исследований с использованием препарата “ОСМО-адалат” (Nifedepine GITS): INSIGHT (International Nifedepine GITS Study – Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) и ENCOR (Evaluation of Nifedepine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function).

В двойном слепом рандомизированном исследовании INSIGHT на протяжении более 4 лет наблюдали 2 одинаковые по численности и клиническим характеристикам группы больных в возрасте 55–80 лет, страдавших артериальной гипертензией и имевших другие факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (в общей сложности более 6,3 тыс. пациентов).

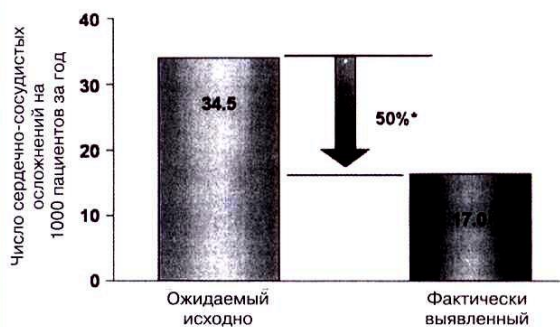
Пациенты основной группы лечились ОСМО-адалатом (однократно в сутки по 30 мг), больные из группы активного контроля получали стандартное гипотензивное средство – комбинированный диуретик коамлозид (однократно в сутки гипотиазид 25 мг и амилорида 2,5 мг). Указанные суточные дозы препаратов при необходимости удваивали и, если гипотензивный эффект был недостаточным, добавляли атенолол (25–50 мг/сут) или эналаприл (5–10 мг/сут).

В обеих группах была достигнута идентичная и значительная степень снижения артериального давления (АД) – как систолического, что особенно важно и непостоянно в данной возрастной группе (2003 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension), так и диастолического (со 173/99 мм рт.ст. исходно до 138/82 мм рт.ст. к моменту окончательного подбора терапии). Эффект оставался стойким на протяжении 4 лет (рис. 1). Доля больных, которым для достижения нормализации АД была достаточна монотерапия ОСМО-адалатом, достигала 69%, монотерапия коамлозидом – 72%.

Рис. 1. Исследование INSIGHT. Динамика АД на фоне гипотензивного лечения.



Рис. 2. На фоне лечения ОСМО-адалатом риск развития сердечно-сосудистых осложнений был ниже в 2 раза по сравнению с прогнозируемым.



*Уменьшение риска по сравнению с расчетным, исходя из данных Фрамингемского исследования.

M.Brown и соавт., 2000.

Совокупная частота основных сердечно-сосудистых осложнений – смерти в результате любой сердечно-сосудистой и цереброваскулярной причины, нефатальных инсультов и инфарктов миокарда, а также сердечной недостаточности (первичный конечный пункт исследования) у больных, получавших сравниваемые виды лечения, – не различалась на протяжении всего срока наблюдения. Частота отдельных названных осложнений, а также показатели вторичных точек исследования (общая смертность, смертность от любых сосудистых причин, вероятность нефатальных сосудистых осложнений, включая транзиторные мозговые атаки, впервые возникшую и прогрессирующую стенокардию), также была идентичной (M.Brown и соавт., 2000).

Следует отметить весьма существенное влияние гипотензивной терапии на эти показатели. В частности, на рис. 2, 3 продемонстрировано, что при лечении ОСМО-адалатом частота совокупности осложнений была почти в 2 раза меньшей, чем это можно было ожидать на основании имеющихся эпидемиологических данных (M.Brown и соавт., 2000).

В отличие от других дигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов при длительном применении ОСМО-адалата риск обострений ишемической болезни сердца (ИБС) был не выше, чем при применении диуретика. Следует особо отметить, что этот вывод подтвердился при специальном анализе в подгруппе больных, ранее перенесших инфаркт миокарда (G.Mancia и соавт., 2002).

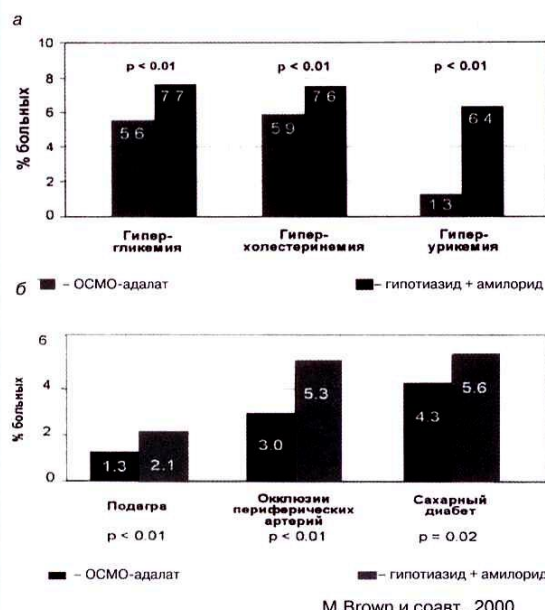
В целом ОСМО-адалат переносился хорошо, частота вызванных им серьезных побочных эффектов была даже несколько меньшей, чем при приеме коамлозида. Единственным часто возникавшим осложнением были отеки на лодыжках, это потребовало отмены препарата примерно в 8% случаев на ранних этапах подбора терапии.

Важным отличием эффектов лечения ОСМО-адалатом было более благоприятное воздействие на метаболизм углеводов, липидов, и мочевой кислоты – гипергликемия, гиперхолестеринемия и гиперурикемия отмечались значительно реже, чем у больных, получавших стандартную терапию (см. рис. 3, а).

Исходя из современных теоретических представлений, нормализация АД и нивелирование названных метаболических факторов риска должны означать также уменьшение повреждения эндотелия и снижение вероятности возникновения или замедление прогрессии атеросклероза, сахарного диабета, подагры.

Это предположение нашло подтверждение в исследовании INSIGHT. Было установлено, что при применении ОСМО-адалата частота окклюзий периферических артерий, а также подагры и сахарного диабета значительно

Рис. 3. При лечении ОСМО-адалатом реже развиваются метаболические нарушения (а) и клинически явные метаболические болезни – подагра, атеросклеротические окклюзии периферических артерий и сахарный диабет (б).



M.Brown и соавт., 2000

но ниже, чем при лечении коамлозидом (см. рис. 3, б).

Эндотелий играет ключевую роль в развитии атеросклероза. Его повреждение избыточным давлением крови, повышенными концентрациями в крови мочевой кислоты, глюкозы и атерогенных липидов, продуктами перекисного окисления, токсичными веществами, проникающими в кровь при курении или употреблении алкоголя, вызывают воспалительные реакции.

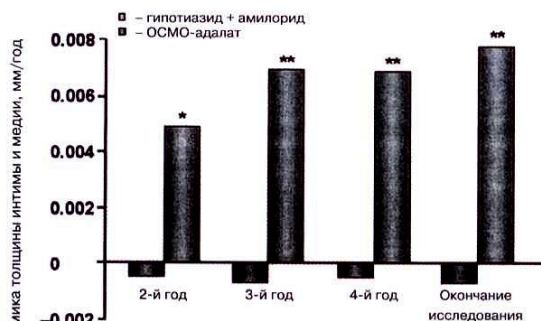
Интактный эндотелий принимает участие в саморегуляции сосудистого тонуса, вырабатывая в зависимости от обстоятельств медиаторы вазоконстрикции (тромбоксан A_2 , простагландин P_2 , эндотелин 1) или вазодилатации (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простациклин). Однако этот механизм ослаблен в поврежденном эндотелии, подчас его дисфункция приводит к парадоксальной реакции сосуда вазоспазмом на стимулы, обычно вызывающие дилатацию (например, на введение ацетилхолина или на гиперемию).

Кроме того, поврежденный и воспаленный эндотелий высвобождает хемокины и молекулы адгезии и таким образом активно привлекает к себе моноциты, связывается с ними. Затем эти клетки крови мигрируют под эндотелий. Внутри сосудистой стенки они превращаются в макрофаги, захватывают окисленные липопротеиды низкой плотности и становятся пенстыми клетками, участвующими в образовании липидных бляшек.

Наряду с этим распад пенстых клеток сопровождается и локальным внутрисосудистым (субэндотелиальным) накоплением солей кальция, активированные гладкомышечные волокна трансформируются в аккумулярующие его остеобластоподобные клетки (Y.Tin-tut, L.Demer, 2001).

Кальциноз артерий, по-видимому, является одним из важных исходов этого воспалительного процесса, с которым связано развитие клинически значимых осложнений. Установлено, что выраженность кальциноза коронарных артерий, даже у внешне благополучных больных без клинических симптомов ИБС, не только отчетливо коррелирует с выраженностью атеросклеротического повреждения, но и означает высокую вероятность развития в ближайшей перспективе острых коронар-

Рис. 4. Динамика толщины интимы и меди общей сонной артерии при лечении коамиллозидом и ОСМО-адалатом.



* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ (по сравнению с нулевым значением в данной группе)

A. Simon и соавт., 2001

Рис. 5. Лечение ОСМО-адалатом препятствует прогрессированию кальциноза коронарных артерий.



* $p = 0,02$ (различие при лечении ОСМО-адалатом по сравнению с гипотиазидом + амилоридом)

M. Motro и соавт., 2001

ных эпизодов – нестабильной стенокардии, инфарктов (R. Wayhs и соавт., 2002).

Сегодня уже не вызывает сомнений, что в прогрессировании сердечно-сосудистых поражений, связанных с артериальной гипертензией, ключевую роль играет структурно-функциональная перестройка (ремоделирование) сосудов. Она и включает, в частности, дисфункцию эндотелия, утолщение стенок сосудов (за счет гипертрофии и атероматоза), атерокальциноз, изменение диаметра артерий. Возможна ли фармакологическая коррекция этих нарушений?

Уникальные сведения, позволяющие дать утвердительный ответ на этот вопрос, были получены в исследованиях ENCOR и INSIGHT. В первом из них было установлено, что лечение ОСМО-адалатом на протяжении 6 мес больных с эндотелиальной дисфункцией, выражавшейся в парадоксальной констрикции коронарных артерий в ответ на введение ацетилхолина, приводило к восстановлению функции эндотелия и исчезновению вазоспастических реакций (ENCOR, 2003).

В специальном фрагменте исследования INSIGHT, у значительной части больных в процессе лечения выполнена серия ультразвуковых исследований общих сонных артерий. Было обнаружено, в частности, что лечение ОСМО-адалатом предотвращало дальнейшее увеличение толщины интимы и меди артерий, в то время как терапия коамиллозидом не препятствовала этому (рис. 4). Если учесть, что АД снижалось при лечении обоими препаратами в одинаковой степени, то выявленное благоприятное влияние ОСМО-адалата на ремоделирование сосудов (подавление атероматоза и гипертрофии) – его самостоятельный фармакологический эффект.

**Управление
кардио-
васкулярным
риском**

Аспирин Кардио®

Адалат®

ОСМО-Адалат®

Адалат® СЛ

Адалат®-раствор

Глюкобай®



Bayer

Дополнительная информация в компании **ОНИКС ФАРМ:**

тел: (095) 234-20-90, факс (095) 234-20-70;

www.adalat.com www.aspirincardio.com www.stop-niddm.com

Рис. 6. Спектр лечебных эффектов ОСМО-адалата.



В другом дополнительном фрагменте исследования INSIGHT у больных с исходно выраженным кальцинозом коронарных артерий посредством спиральной компьютерной томографии оценивали динамику этого процесса на протяжении 3 лет. Было установлено (M.Motro и J.Shemesh, 2001), что лечение ОСМО-адалатом по сравнению с коамлозидом значительно эффективнее препятствовало прогрессированию кальциноза артерий (рис. 5). Это уникальный и, вероятно, ценный дополнительный фармакологический эффект гипотензивного средства.

В заключение обзора результатов исследования INSIGHT необходимо остановиться на позитивных эффектах лечения ОСМО-адалатом у больных с риском развития и уже развившимся сахарным диабетом, почечной недостаточностью и дисэлектролитемией.

Уже отмечалось, что при лечении ОСМО-адалатом реже, чем при терапии коамлозидом, наблюдается развитие новых случаев сахарного диабета (см. рис. 3, 6). К этому необходимо добавить, что у больных с уже развившимся диабетом лечение ОСМО-адалатом не только не уступало по эффективности применения комбинации мочегонного средства, но и более благоприятно влияло в данной подгруппе пациентов на показатель смертности от сосудистых и несосудистых причин (G.Mancia и соавт., 2003).

Наконец, на фоне терапии ОСМО-адалатом значительно реже наблюдали развитие гипокалиемии, гипонатриемии и ухудшение функции почек (M.Brown и со-

авт., 2000). Если учесть совокупность этого факта и благоприятных влияний на уровень мочевой кислоты в крови, холестерина и глюкозы, то можно заключить об определенном ренопротективном эффекте терапии ОСМО-адалатом.

Итак, на основании данных современной доказательной медицины, ОСМО-адалат можно считать высокоэффективным и безопасным средством лечения больных артериальной гипертензией, позволяющим корректировать целый ряд взаимосвязанных с этим заболеванием патологических процессов и факторов риска (рис. 6).

Литература

1. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised 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 (9227): 366–72.
2. ENCORE Investigators/Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). *Circulation* 2003; 107 (3): 422–8.
3. Guidelines Committee/2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (6): 1011–53.
4. Lipez-Jaramillo P, Casas JP. Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (S. 1): S34–S37.
5. Mancia G, Ruilope LM, Brown MJ et al. The effect of nifedipine GITS on outcomes in patients with previous myocardial infarction: a subgroup analysis of INSIGHT study. *Brit J Cardiol* 2002; 9 (7): 401–5.
6. Mancia G, Brown M, Castaigne A et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41 (3): 431–6.
7. Motro M, Shemesh J. Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. *Hypertension* 2001; 37 (6): 1410–3.
8. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D et al. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183.
9. Simon A, Gariepy J, Moyse D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103 (24): 2949–54.
10. Tintut Y, Demer LL. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12 (5): 555–60.
11. Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (2): 225–30.