

Новое Международное исследование ACTION с нифедипином ГИТС (ОСМО-Адалат®) предоставило доказательства безопасности применения и улучшения исходов заболевания у больных хронической ишемической болезнью сердца

Результаты первого продолжительного изучения роли блокаторов кальциевых каналов (БКК) пролонгированного действия в комплексном лечении больных хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) исследование ACTION – показали, что, несмотря на то что дополнительное назначение нифедипина ГИТС (Осмо-Адалат®) к базовой терапии не привело к дополнительным преимуществам при оценке первичных конечных точек, оценка вторичных конечных точек, включая все случаи сосудистой патологии, специальные коронарные вмешательства и диагностические процедуры, выявила преимущества дополнительного назначения нифедипина ГИТС.

В большей степени это произошло за счет существенного снижения частоты развития новых случаев сердечной недостаточности и уменьшения необходимости в проведении коронарной ангиографии и операций аортокоронарного шунтирования в группе больных, дополнительно получающих нифедипин ГИТС.

Исследование ACTION началось в 1996 г. на фоне развернутых дискуссий на тему безопасности длительного применения БКК и было первоначально запланировано с целью выяснения данного вопроса. В период с 1996 по 1998 г., в среднем составивший 4,9 года, были включены более 7000 больных в 291 центре 19 стран мира.

В исследовании участвовали больные при условии наличия у них ХИБС, требующей лечения (как в пероральной форме, так и чрескожной), и данных о существующей, но стабильной ишемической болезни сердца – ИБС (наличие инфаркта миокарда – ИМ – в анамнезе, ангиографическое подтверждение ИМ или положительные результаты теста на переносимость физической нагрузки). Фракция выброса левого желудочка должна составлять не менее 40%. Критерием исключения являлось наличие более тяжелых форм ИБС [явно выраженная сердечная недостаточность, тяжелый сердечный приступ в течение последних 3 мес, повышение артериального давления – АД, систолического АД (САД) по крайней мере до 200 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) по крайней мере до 105 мм рт. ст., или одновременное повышение того и другого давления, а также данные, свидетельствующие о поражении почек]. Участниками исследования являлись преимущественно представители белой расы мужского пола, возраст которых составлял от 60 лет и старше (в среднем 63,5 года).

К началу исследования больные получали стандартную терапию нитратами (56% больных принимали нитраты по мере необходимости, 36% получали их ежедневно в поддерживающих дозах), β-блокаторами (80%) и статинами (60%). 20% больных принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), аспирин – 86% пациентов. Общая длительность наблюдения составляла фактически около 40 000 пациентов/лет.

Результаты

Хорошая переносимость и безопасность

Добавление нифедипина ГИТС к основной схеме лечения хорошо переносилось больными. Больные были рандомизированы в группу плацебо или нифедипина ГИТС в начальной дозе последнего 30 мг, с постепенным ее повышением до 60 мг 1 раз в сутки в течение 6 нед при условии отсутствия непереносимости препарата.

На 6-й неделе приема препарата 3366 (88%) больных, получавших нифедипин, достигли полной дозировки. У 4% из них отмечены периферические отеки и у 1% – головная боль.

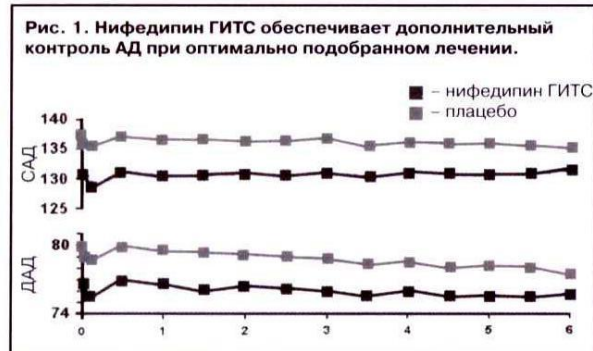
Нифедипин ГИТС эффективнее снижал АД по сравнению с группой плацебо. В группе нифедипина ГИТС процент больных, у которых АД составляло 140/90 мм рт. ст. и выше, снизился с 52% (на момент их включения в исследование) до 35% за период динамического наблюдения.

Частота регистрации первичной конечной точки (смерть от всех причин, острый ИМ или инвалидизирующий инсульт) при оценке безопасности препарата оказалась одинаковой в обеих группах.

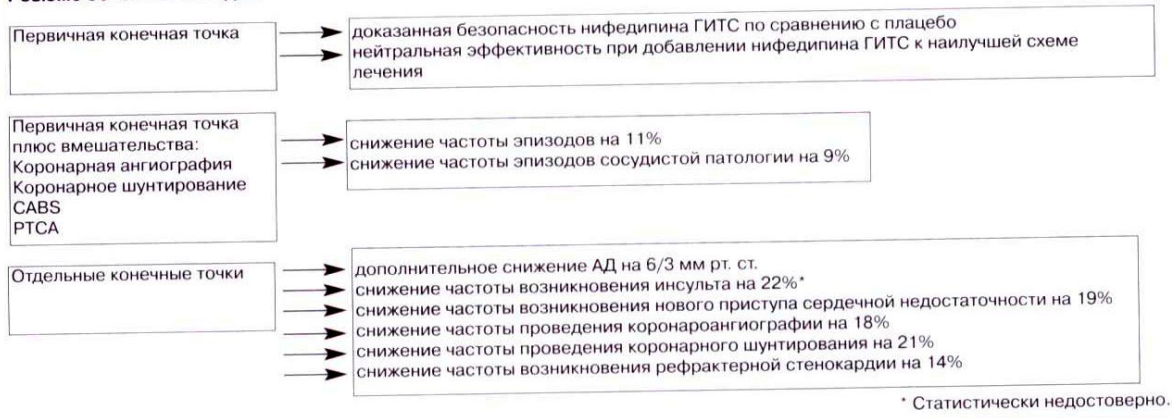
Снижение частоты впервые выявленной сердечной недостаточности и необходимости в проведении процедур, связанных с сосудистым заболеванием

Частота летальных исходов по любой причине, сердечно-сосудистых эпизодов или процедур, которые являлись вторичными конечными точками оценки, оказалась ниже в группе больных, получавших нифедипин ГИТС, чем в группе больных, которым было назначено плацебо, однако по изолированным показателям частоты сердечно-сосудистых эпизодов эти две группы не различались. Нифедипин ГИТС продлевал период, свободный от приступов и процедур, на 41 день в основном за счет снижения числа больных, которым впервые была проведена коронарная ангиография.

Более выраженный эффект нифедипина ГИТС, выражавшийся в снижении частоты первичных конечных точек по оценке эффективности препарата, отмечался у тех больных, чье АД не контролировалось по сравнению с исходным уровнем (САД > 140 мм рт. ст. и ДАД > 90 мм рт. ст.).



Резюме основных исходов



Уменьшение симптомов

Снижение частоты коронарных вмешательств и диагностических процедур, связанных с коронарными сосудами, очевидно, связано с уменьшением клинических проявлений стенокардии, тогда как увеличение частоты проведения реваскуляризации периферических сосудов, вероятно, связано с повышением мобильности больных и их активным поиском метода лечения патологии периферических сосудов, которая обычно сопутствует ИБС.

Влияние оптимизации терапии на результаты исследования ACTION

Основная базисная терапия пациентов соответствовала наилучшим стандартам терапии ИБС. В отличие от других исследований стабильной стенокардии (как, например, исследования HOT и EUROPA) в исследовании ACTION большее число больных получали β-блокаторы (80% по сравнению с 60% и менее) и статины (68% по сравнению с 57%), что могло отразиться и на конечных результатах оценки эффективности изучаемого средства.

Мы обратились к проф. С.В. Шалаеву, проф. Ю.А. Карпову, проф. С.В. Недогоде, проф. С.Ю. Марцевичу с просьбой прокомментировать данное исследование

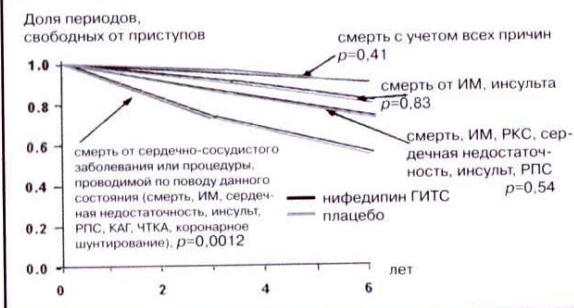
Вопрос 1. Оправдали ли Ваши ожидания результаты исследования ACTION, в ходе которого к лечению больных ИБС и стабильной стенокардией добавлялся нифедипин ГИТС?

Доктор мед. наук, профессор С.В. Шалаев – зав. кафедрой кардиологии Тюменской государственной медицинской академии, зав. отделением неотложной кардиологии Тюменского кардиологического центра, главный кардиолог Тюмени.

На мой взгляд, самое важное в адекватном восприятии результатов ACTION заключается в том, что нифедипин ГИТС назначался больным в соответствии с совершенно четкими клиническими показаниями – больным с сохраняющимися приступами стенокардии, несмотря на проводимую терапию β-блокаторами (около 80% больных), липидснижающими средствами (около 70%), нитратами (около 40%), ингибиторами АПФ (около 20%), аспирином (86%). При этом около половины всех включенных в исследование больных принимали одновременно 2 антиагрегантных средства. И с этих позиций нифедипин ГИТС вполне оправдал «возлагаемые надежды» на улучшение контроля ишемии у больных хронической ИБС: на 18% уменьшилась необходимость в выполнении коронарной ангиографии ($p < 0,0001$), на 21% – выполнения аортокоронарного шунтирования ($p = 0,0021$), имелись тенденции к снижению частоты проведения интракоронарных вмешательств (на 8%), случаев рефрактерной стенокардии (18%). При этом нифедипин ГИТС показал полную безопасность (это положение следует особенно подчеркнуть) при длительном многолетнем лечении больных стенокардией, не оказывая существенного влияния на риск ин-

Рис. 2. Нифедипин ГИТС достоверно увеличивал период, свободный от сердечно-сосудистых эпизодов и процедур.

КАГ – коронароангиография; РКС – реваскуляризация коронарных сосудов; РПС – реваскуляризация периферических сосудов; РС – рефрактерная стенокардия, ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ИМ – инфаркт миокарда.



фаркта миокарда, сердечно-сосудистой и общей смертности. Результаты ACTION с нифедипином ГИТС определенно «сделали» более оптимистичной мою точку зрения на позиции дигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении хронической ИБС.

Проф. Ю.А. Карпов, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ и СР РФ, Москва

Результаты исследования ACTION оставили двойственное ощущение. С точки зрения достижения первичной цели, концепция, лежащая в основе данного исследования, об улучшении прогноза (компоненты первичной точки) у больных стабильной стенокардией с помощью нифедипина ГИТС не подтвердилась. По формальным критериям – это неуспех. Однако, с другой стороны, полученные результаты, особенно снижение рисков развития ряда осложнений ИБС и необходимости применения методов инвазивного лечения, крайне важны для понимания места антагонистов кальция в современном лечении этих больных, а также очередного признания безопасности этого класса препаратов. За прошедшие годы антагонисты кальция значительно упрочили свои позиции в современной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты таких исследований, как INSIGHT, VALUE, ENCORE I, ACTION и др., демонстрируют огромный профилактический потенциал антагонистов кальция.

Проф. С.В. Недогода, кафедра терапии и семейной медицины ФУВ ВолГМУ

Оправдали ожидания результаты исследования по влиянию на хроническую сердечную недостаточность. Успешное лечение ИБС является профилактикой декомпенсации сердечной недостаточности. С этой точки зрения применение нифедипина ГИТС в достаточно большой дозировке 60 мг при ИБС снизило частоту сердечной недостаточности на 29% и, что не менее важно, не увеличило

частоту развития новых случаев сердечной недостаточности. Это, несомненно, обнадеживающий результат, который опроверг результаты исследования INSIGHT и ALL-HAT, что антагонисты кальция пролонгированного действия способствуют развитию сердечной недостаточности. Однако остается сожалеть о том, что не получены статистически достоверные положительные результаты на снижение частоты возникновения инсульта и на конечные точки. Не оправдало надежд и то, что применение нифедипина ГИТС не уменьшило риск развития инфаркта миокарда. Известно, что даже при относительно благоприятном течении стабильной формы ИБС инфаркт миокарда развивается в среднем у 2%, а сердечно-сосудистая смертность также около 2%. Таким образом, как β -блокаторы, так и антагонисты кальция в основном ослабляют симптомы ИБС и не являются препаратами, которые можно рекомендовать с профилактической целью при ИБС с гипертонией.

Проф. С.Ю.Марцевич, ГНИЦ профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Откровенно говоря, результат получился несколько слабее, чем можно было предполагать. Поскольку в исследование ACTION было включено достаточно много больных с повышенным артериальным давлением (АД) (у 52% больных АД было выше 140/90 мм рт.ст., среднее систолическое АД до назначения нифедипина составляло 137 мм рт.ст.), можно было ожидать, что добавление к основной терапии нифедипина будет способствовать снижению АД и соответственно приведет к уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений (повышение риска таких осложнений начинается при превышении цифр 115/75 мм рт.ст. [1]). АД под влиянием нифедипина действительно снизилось, однако это не привело к ожидаемому уменьшению количества сердечно-сосудистых осложнений. Причину этого назвать трудно, нельзя исключить, что препарат по-разному действовал у разных категорий больных: в некоторых случаях он мог увеличивать риск осложнений, в других – уменьшать. Ситуацию может прояснить анализ результатов по подгруппам.

Вопрос 2. Какие аспекты исследования ACTION имеют наибольшее значение для клинической практики?

Проф. С.В.Шалаев

Безусловно, любое крупномасштабное исследование представляет огромный практический интерес. ACTION в этом плане не исключение. С моей точки зрения, наиболее важными для практики являются следующие данные, полученные при анализе этого исследования, которые убедительно подтвердили необходимость более тщательного контроля уровня АД у больных ИБС. Именно среди больных стенокардией, имевших исходно уровень АД 140/90 мм. рт.ст. и выше, нифедипин ГИТС за счет улучшения контроля АД снизил на 13% риск смерти от всех причин, инфаркта миокарда, рефрактерной стенокардии, развития сердечной недостаточности, реваскуляризации периферических сосудов (первичный комбинированный критерий эффективности лечения). При этом различия между группами больных, получавших нифедипин ГИТС и плацебо, были статистически значимыми ($p=0,015$). Улучшение контроля сопутствующей артериальной гипертензии у больных ИБС привело к снижению риска мозговых инсультов (на 22%). За счет противоншемического и антигипертензивного эффектов нифедипина ГИТС существенно снизился риск новых случаев сердечной недостаточности (на 29%, $p=0,015$).

Проф. Ю.А.Карнов

Наибольшее значение для клинической практики имеет впервые выявленное значительное уменьшение риска развития новых случаев сердечной недостаточности на 29% на фоне нифедипина ГИТС у больных стабильной стенокардией. Данный результат важен в первую очередь

НОВОЕ МИРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Наивысший уровень
доказательности в своем классе**



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

ACTION: A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS

Lancet 2004; Sep 4; 364(9437): 849-57



Управление кардиоваскулярным риском



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

из-за отмеченного в ряде работ увеличения частоты развития этого осложнения при лечении антагонистами кальция.

Проведенный после завершения исследования анализ показал, что особенно благоприятные эффекты нифедипина ГИТС наблюдались среди 3977 больных стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией – АГ (АД, равное или выше 140/90 мм рт.ст. при включении в исследование). У этой группы больных стабильной стенокардией на фоне оптимального лечения было достоверное на 13% снижение риска развития первичной конечной точки (основных сердечно-сосудистых событий) с помощью пролонгированной формы нифедипина ГИТС.

Получены клинические доказательства благоприятного влияния антагонистов кальция на течение и прогноз не только больных АГ с дополнительными факторами риска, но и в сочетании с ИБС (стабильная стенокардия), что вне всякого сомнения окажет заметное влияние на формирование новой стратегии в лечении сердечно-сосудистой патологии.

Проф. С.В.Недогода

Для клинической практики имеет значение, что в данном исследовании впервые приводятся цифры АД, наиболее благоприятные для стабильного течения ИБС, показано, что чрезмерное снижение АД может иметь отрицательное действие на диастолическую перфузию. Это важно для выбора лечения у больных ИБС с гипертензией. Не менее важным для практической медицины является доказательство безопасности назначения 60 мг/сут нифедипина ГИТС и его можно назначать больным наряду с β -блокаторами для уменьшения симптомов ИБС и снижения риска реваскуляризирующих операций.

Проф. С.Ю.Марцевич

Исследование АСПИОН еще раз косвенно подтвердило, что нифедипин в данном исследовании нифедипин ГИТС является надежным антиангинальным препаратом (прямого определения антиангинального эффекта в исследовании не было), об этом можно судить по уменьшению потребности в проведении коронароангиографии. Поэтому нифедипин у больных со стабильным течением ИБС следует рассматривать именно как антиангинальный препарат и назначать его по соответствующим показаниям в дополнение к терапии β -адреноблокаторами.

Вопрос 3. Имеются ли какие-либо аспекты в результатах данного исследования, которые определенным образом влияют на снижение частоты госпитализаций и других затрат, связанных с ИБС?

Проф. С.В.Шалаев

В этом отношении результаты, полученные в ходе АСПИОН, пожалуй, даже более актуальны именно для нашей страны. При применении нифедипина ГИТС произошло существенное снижение в необходимости выполнения дорогостоящих диагностических (коронарная ангиография) и лечебных (аортокоронарное шунтирование) инвазивных вмешательств. Предупрежденные случаи сердечной недостаточности, мозговых инсультов, безусловно, снизили и потенциальные расходы на лечение этих

серьезных и затратных для здравоохранения осложнений.

Проф. Ю.А.Карпов

У больных, получавших нифедипин ГИТС, значительно реже возникала необходимость в проведении ангиографического обследования и операций по реваскуляризации миокарда. Это способствует снижению частоты ухудшения состояния, случаев рефрактерной стенокардии, необходимости срочных госпитализаций и, соответственно, уменьшает затраты на лечение. Эти данные очень важны для нашей страны, где сейчас нет экономических возможностей более широкого использования хирургических и инвазивных методов восстановления коронарного кровотока.

Проф. С.В.Недогода

Данные этого исследования позволяют существенно расширить круг больных, которые получают реальные выгоды от лечения нифедипина ГИТС при стабильной стенокардии.

В России ИБС является одной из самых частых причин обращения взрослых в медицинские учреждения по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В 2000 г. количество пациентов, обратившихся к врачу по поводу стенокардии, составило 2,12 млн человек. Вследствие большой распространенности этого заболевания и высокой смертности при ИБС (50% от общей смертности при ССЗ) общество несет огромные потери.

Экономическая проблема в России общеизвестна, кроме того, любое инвазивное вмешательство на коронарных сосудах и реваскуляризирующие операции ассоциируются с риском осложнений, поэтому статистически достоверное снижение частоты проведения этих вмешательств при приеме нифедипина ГИТС (на 18% снижение частоты проведения коронароангиографии и на 21% – частоты аортокоронарного шунтирования) становится с фармакоэкономических позиций выгодно государству и пациенту.

Проф. С.Ю.Марцевич

Хорошо известно, что практические врачи далеко не всегда используют полностью весь арсенал лекарственных препаратов у больных с хронически протекающей ИБС. В частности, они далеко не всегда добиваются полноценного антиангинального эффекта и нередко рекомендуют больному проведение процедур реваскуляризации миокарда (коронарной ангиопластики или операции аортокоронарного шунтирования), так и не испытав всех возможностей медикаментозной терапии. Назначение эффективных антиангинальных препаратов (в частности, ОСМО-Адалат) способно существенно улучшить состояние больных и исключить или отсрочить необходимость инвазивных вмешательств. Эта проблема особенно актуальна в России, где доступность процедур реваскуляризации миокарда крайне низка.

Lumepampra

T. Lewington S., Clarke R., Qizibash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360:1903–13.