

ОЦЕНКА РАВНОМЕРНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА ДВУХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НИФЕДИПИНА С ПОМОЩЬЮ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

В.М. Горбунов, Е.В. Алимova, А.Д. Деев

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Оценка равномерности антигипертензивного эффекта двух лекарственных форм нифедипина с помощью суточного мониторинга артериального давления

В.М. Горбунов, Е.В. Алимova, А.Д. Деев

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Цель исследования. Сравнительное изучение информативности показателей равномерности антигипертензивного эффекта на примере изучения 2 лекарственных форм нифедипина: пролонгированного действия (нифедипин-XL) и традиционной лекарственной формы короткого действия (нифедипина-к).

Материал и методы. В многоцентровое, перекрестное исследование было включено 147 больных с артериальной гипертензией (средний возраст $53,8 \pm 12,5$ лет). Продолжительность периода отмены препаратов 2 нед; продолжительность каждого курса лечения – 4 нед; интервала между курсами – 1 нед. Использовались следующие дозы препаратов: нифедипин-XL – 30-60 мг 1 раз в день, нифедипин-к – 10-20 мг 3 раза в день. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД - Schiller BR-102) выполнялось исходно, в конце каждого курса лечения, в конце интервала между курсами. Для оценки равномерности эффекта препаратов использовали «индекс сглаживания» (SI) и коэффициент конечный эффект/пиковый эффект (КОЭМ). Информативность этих характеристик (лечение vs. исходно) определяли с помощью процедуры логистического регрессионного анализа.

Результаты. Нифедипин-XL и нифедипин-к оказывали выраженный антигипертензивный эффект по данным СМАД и клинических измерений. Показатели равномерности эффекта обоих препаратов оказались приблизительно равноценными. Значения χ^2 Вальда составили 14,7-18,7 ($p < 0,0001$) для SI и 12,7-22,8 для КОЭМ ($p < 0,001-0,0001$).

Выводы. Примерно равная информативность SI и КОЭМ объясняется, очевидно, однородностью обследованных больных. Применение обоих индексов равномерности связано с определенными методическими ограничениями.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, Суточное мониторирование артериального давления, нифедипин, индекс сглаживания (smoothness index), коэффициент конечный эффект/пиковый эффект (trough/peak).

РФК 2005; 2: 20-24.

Estimation of antihypertensive effect equability for two presentations of nifedipine with daily blood pressure monitoring

V.M. Gorbunov, E.V. Alimova, A.D. Deev

State Research Center for Preventive Medicine of Roszdrav, Moscow

Aim. To compare information value of antihypertensive effect equability parameters for two drug formulations of nifedipine: long-acting one (nifedipine-XL) and short-acting one (nifedipine-sa).

Material and methods. 147 patients with arterial hypertension (age $53,8 \pm 12,5$ years) were included into multicenter, cross over design study. Duration of wash-out period was 2 weeks; duration of each treatment course – 4 weeks; interval between courses – 1 week. The following doses of drugs were used: nifedipine-XL – 30-60 mg once daily, nifedipine-sa – 10-20 mg three times a day. Daily blood pressure monitoring (DBPM – Schiller BR-102) was made initially, at the end of each treatment course and at the end of interval between courses. To assess the equability of drug antihypertensive effect “smoothness index” (SI) and coefficient trough effect/peak effect were used (COTP). Information value of these indexes (treatment vs. initial) was assessed by the logical regress analysis.

Results. Nifedipine-XL and nifedipine-sa had significant antihypertensive effect according to DBPM data and clinical measurements. Equability of both drugs was similar. χ^2 Wald range was 14,7-18,7 ($p < 0,0001$) for SI and 12,7-22,8 for COTP ($p < 0,001-0,0001$).

Conclusion. Similar information value of SI and COTP can be explained by the homogeneity of studied patients. Usage both of these indexes for estimation of antihypertensive effect equability is connected with same methodical limits.

Key words: arterial hypertension, daily monitoring of blood pressure, nifedipine, smoothness index, coefficient trough effect/peak effect.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 20-24.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) предоставляет большие возможности для оценки эффективности антигипертензивных препаратов. Наряду с учетом усредненного эффекта возможно также изучение влияния препаратов на суточный ритм АД, уровень АД в ранние утренние часы, а также анализ равномерности действия лекарств. Последняя возможность отмечена в Российских реко-

мендациях «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии» [1].

Объективная оценка показателей равномерности антигипертензивного эффекта представляет большой практический интерес. Наиболее принципиально, разумеется, установление прогностической значимости этих индексов, которое проводилось, например, в исследовании SAMPLE [2]. Однако вполне воз-

можен и формальный анализ информативности показателей в рамках стандартных клинико-фармакологических исследований, дающий возможность отвергнуть явно неудачные методические подходы и выделить перспективные [3].

Антагонисты кальция (АК) являются одной из основных групп антигипертензивных препаратов. В течение многих лет для лечения АГ использовались главным образом АК короткого действия. Вместе с тем применение этих препаратов может сопровождаться рядом неблагоприятных эффектов. Прием таких лекарств, например капсул нифедипина или применявшихся ранее таблеток фелодипина, вызывает резкое снижение артериального давления (АД), что приводит к опосредованному через барорефлекс повышению симпатического тонуса [4]. Данный эффект наблюдается не только в начале лечения, но может сохраняться в течение 12 месяцев [5]. Эпизоды повышения симпатического тонуса могут быть «ответственными» за относительно малую эффективность АК короткого действия в регрессии гипертрофии миокарда [4, 6] и различные нежелательные явления. Поэтому в последнее время предпочтение отдается АК пролонгированного действия, характеризующимся более плавным, постепенно развивающимся антигипертензивным действием.

Однако не следует забывать о том, что традиционная лекарственная форма нифедипина обладает весьма выраженным антигипертензивным эффектом по данным суточного мониторирования АД (СМАД) [7]. Представляется, что новые АК не должны уступать в этом отношении более старым препаратам. При этом учитываться должна не только абсолютная величина эффекта, но и его равномерность.

Цель

Целью нашего исследования было сравнительное изучение информативности показателей равномерности антигипертензивного эффекта на примере изучения двух лекарственных форм нифедипина: пролонгированного действия (нифедипин-XL) и традиционной лекарственной формы короткого действия (нифедипина-к).

Материал и методы

Было проведено многоцентровое рандомизированное исследование с использованием перекрестного метода. Всего в исследование было включено 147 больных АГ в 5 Центрах (см. Приложение). Продолжительность начального периода отмены препаратов составляла 2 недели, продолжительность курса лечения каждым из препаратов – 4 недели; продолжительность интервала между курсами – 1 неделя. Начальная доза нифедипина-XL была 30 мг 1 раз в

день, доза нифедипина-к – 10 мг 3 раза в день. При недостаточном антигипертензивном эффекте (по данным клинических измерений АД) на 2-й неделе лечения доза препаратов удваивалась. СМАД выполнялось аппаратом Schiller (модель BR 102) до назначения активной терапии (№1), в конце каждого курса терапии (№2 и 4) и в конце интервала между курсами (№3). Клиническая характеристика больных и протокол исследования подробно описаны ранее [8].

Статистический анализ

Для статистического анализа использовалась система SAS. Наряду с усредненными характеристиками суточного профиля АД рассчитывались специальные характеристики равномерности антигипертензивного эффекта: индекс сглаживания (smoothness index, SI) и коэффициент остаточный эффект/максимальный эффект (КОЭМ). SI определяли как отношение средней величины 24 почасовых эффектов препаратов (относительно исходного уровня – СМАД №1) и соответствующего стандартного отклонения от среднего [9]. КОЭМ препаратов рассчитывали как медиану индивидуальных значений показателя. Для вычисления КОЭМ использовали наиболее информативный вариант расчета согласно результатам анализа базы данных ГНИЦ ПМ [10]. Для определения величины максимального эффекта МЭ выбирали час с максимальным средним снижением АД относительно исходного уровня в интервале 2-6 ч с момента приема нифедипина-XL или первой дозы нифедипина-к. Остаточный эффект (ОЭ) вычисляли путем усреднения величины снижения АД в последние 2 ч СМАД. Показатели равномерности антигипертензивного эффекта рассчитывались отдельно для систолического (САД), диастолического (ДАД) и среднего АД. «Исходные» значения признаков определяли путем сопоставления результатов СМАД №1 и №3.

Для оценки собственной информативности этих характеристик (способности различать два класса данных «лечение» и «исходно») использовался логистический регрессионный анализ: процедура PROC LOGISTIC системы Statistical Analysis System (SAS) с вычислением χ^2 Вальда [11].

Результаты

Полностью закончили исследование 127 больных. Причинами выбытия из исследования были побочные явления (9 пациентов), неэффективность лечения (1 пациент), отказ (7 пациентов), другие причины (3 пациента). Средняя итоговая доза нифедипина-XL составила $36,4 \pm 12,3$ мг/день; нифедипина-к – $39,2 \pm 13,9$ мг/день. Было отмечено 49 случаев побочных эффектов, из них 16 – на терапии нифедипином-XL и 33 – на терапии нифедипином-к [8].

По данным клинических измерений АД оба препарата оказывали выраженный антигипертензивный эффект (табл. 1), причем эффект нифедипина-XL в отношении САД превосходил эффект нифедипина-к. Нифедипин-к вызывал достоверно большее увеличение ЧСС. Обращает также на себя внимание имеющееся спонтанное снижение АД (достоверные различия между точками «исходно» и «между курсами»).

Подробный анализ результатов СМАД был возможен у 93 больных в 4 Центрах (табл. 2). Исследуемые препараты вызывали выраженное снижение усредненных уровней амбулаторного АД, а также снижение величины амбулаторного пульсового АД до условно «безопасного» уровня (53 мм рт. ст. [12]). Результаты СМАД, в отличие от традиционных измерений АД, в нашем исследовании не были подвержены регрессии к среднему: средние величины САД, ДАД и среднего АД при СМАД №3 были несколько выше, а величина пульсового АД даже достоверно выше, чем при СМАД №1.

Усредненные показатели равномерности антигипертензивного эффекта нифедипина-XL и нифедипина-к оказались идентичны (табл. 3). Информативность двух характеристик СМАД (SI и КОЭМ) по нашим данным, была примерно одинаковой.

Обсуждение

СМАД является надежным методом контроля эффективности антигипертензивной терапии. Одно из преимуществ СМАД перед традиционными измерениями АД можно продемонстрировать на материале нашего исследования: спонтанное снижение АД по данным клинических измерений (отсутствующее при СМАД) может свидетельствовать о влиянии на результаты субъективных факторов. Однако до сих пор неясно, как следует интерпретировать данные СМАД при использовании подробного анализа результатов. Большинство характеристик суточного профиля АД под воздействием приема антигипертензивных препаратов закономерно изменяются и обладают достоверной информативностью в оценке эффективности терапии [10, 13]. Наиболее информативным, в том числе независимым, наряду со средними величинами амбулаторного АД, являются, вероятно, показатели равномерности антигипертензивного эффекта [10].

Вначале для оценки равномерности эффекта применялся КОЭМ – показатель, рекомендованный FDA США для тестирования новых препаратов. В дальнейшем стали очевидны существенные методические ограничения КОЭМ: изучение лишь небольшого фрагмента 24-часового профиля АД, низкая воспроизводимость, сомнительная прогностическая ценность [14]. Данный индекс малоинформативен при нестандартных схемах назначения препаратов, отсут-

ствии информации о времени приема лекарства. Этих недостатков в значительной степени лишен предложенный в 1997 г. SI [9, 14], являющийся одним из независимо информативных в описании антигипертензивного эффекта показателей СМАД [10]. Однако практическое применение SI также связано с некоторыми ограничениями: игнорируются временные характеристики антигипертензивного эффекта [14], воспроизводимость показателя сравнительно невысокая [13]. Ввиду относительно малого опыта использования SI интерпретация полученных результатов также представляет трудности.

В связи с этим сравнительная информативность КОЭМ и SI заслуживает дальнейшего изучения. Одним из недостатков КОЭМ считается отсутствие единой методики расчета. Однако, с другой стороны, это дает возможность поиска наиболее информативных вариантов КОЭМ. Согласно результатам анализа базы данных нашего Центра (более 300 наблюдений) информативность КОЭМ значительно варьирует в зависимости от методики определения ОЭ и МЭ (имеет значение, в частности, величина используемых временных «окон») [13]. Информативность некоторых вариантов КОЭМ оказалась статистически незначима, в то время как информативность других приближалась к информативности традиционных измерений АД. Проблемой является также возможность получения «ложноположительных» величин КОЭМ. Как показало исследование SAMPLE [14], анализ КОЭМ на фоне приема плацебо может дать результаты, сходные с эффектом антигипертензивных препаратов. Например, среднее значение КОЭМ для САД после 1 мес приема плацебо, назначенного по завершении основного курса лечения лизиноприлом, составило 48% (!). При анализе базы данных ГНИЦ ПМ мы также отметили достаточно большие «исходные» значения коэффициента порядка 20-25%. Даже если величины ОЭ и МЭ рассматривать отдельно, на результаты в значительной степени влияет регрессия к среднему, наблюдающаяся при проведении повторного СМАД [13]. В нашем исследовании были получены достаточно надежные данные – «исходные» значения SI и КОЭМ были близки к нулю, что дает возможность объективного сравнения как эффективности препаратов, так и информативности двух индексов СМАД. Примерно равная информативность SI и КОЭМ объясняется, по-видимому, однородным материалом нашего исследования – прием одних и тех же препаратов в условиях перекрестного метода. (Согласно результатам анализа базы данных, включающей почти все основные группы антигипертензивных препаратов [10], информативность SI значительно превосходит информативность КОЭМ).

Итак, как же оценить равномерность эффекта

нифедипина-XL? На первый взгляд, были получены не слишком высокие значения соответствующих индексов. Согласно давним критериям FDA США оптимальные значения КОЭМ составляют 50%, а для препаратов с небольшим МЭ – даже 67%. Однако в реальной практике наблюдается весьма широкий «разброс» величин КОЭМ [15]. Высокие значения коэффициента порядка 80-90 % получаются обычно при анализе на основании «усредненного» графика (такие данные часто используются фармацевтическими компаниями для презентации антигипертензивных препаратов). В то же время наиболее принципиальным моментом определения КОЭМ представляется именно индивидуальный анализ результатов. Такой анализ важен не только с клинической точки зрения, но и для более объективной оценки эффективности антигипертензивных препаратов. Известно, что расчет КОЭМ с помощью «усредненных» кривых дает значительно завышенные результаты по сравнению с данными, основанными на индивидуальном анализе [16].

Методика вычисления SI не имеет существенных различий. Однако в известных нам работах также наблюдается значительная вариабельность этого показателя: от 0,3-0,5 до 1,7-2. По мнению G. Parati [17], оптимальными являются значения индекса, превышающие 1. В то же время более высокие значения SI связаны, как правило, с отбором для анализа только лиц «ответивших» на лечение (“responders”) [18] или с использованием «усредненного» графика (“global approach”) [19]. В базе данных ГНИЦ ПМ, включающей результаты как эффективного, так и недостаточно эффективного лечения, стандартное отклонение почасовых эффектов приблизительно в 2 раза превосходит усредненный эффект и, следовательно, SI в среднем равен около 0,5 [13]. Поэтому равномерность антигипертензивного действия нифедипина-XL можно оценить как удовлетворительную. Важно, что нифедипин-XL не уступал в этом отношении стандартному нифедипину, назначавшемуся 3 раза в день.

Таблица 1. Динамика уровня АД по данным клинических измерений ($M \pm m$)

	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС уд/мин
Исходно	154,1 $\pm$ 0,8	95,4 $\pm$ 0,5	73,2 $\pm$ 0,6
Между курсами	152,8 $\pm$ 1,0*	92,9 $\pm$ 0,7***	73,8 $\pm$ 0,6
Нифедипин-XL	133,9 $\pm$ 0,8*** #	82,6 $\pm$ 0,6***	76,6 $\pm$ 0,5***
Нифедипин-к	136,6 $\pm$ 0,7***	83,8 $\pm$ 0,5***	78,2 $\pm$ 0,5*** #

ЧСС – частота сердечных сокращений
 * $p < 0,05$; ** $p < 0,0001$ – достоверное различие с исходными данными
 # - достоверное различие между эффектом препаратов ($p < 0,05$)

Таблица 2. Динамика уровня АД по данным СМАД (24-часовые средние, $M \pm m$)

	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	АД ср., мм рт.ст.	ПАД, мм рт.ст.
Исходно	139,7 $\pm$ 1,4	85,8 $\pm$ 1,0	103,8 $\pm$ 1,0	54,0 $\pm$ 1,1
Между курсами	140,7 $\pm$ 1,5	85,8 $\pm$ 1,0	104,1 $\pm$ 1,0	55,5 $\pm$ 1,2*
Нифедипин-XL	130,0 $\pm$ 1,6**	80,9 $\pm$ 1,0**	97,3 $\pm$ 1,1**	49,3 $\pm$ 1,1**
Нифедипин-к	130,8 $\pm$ 1,6**	80,7 $\pm$ 1,00**	97,5 $\pm$ 1,1**	50,4 $\pm$ 1,0**

АД ср. – среднее артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление;
 * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – достоверное различие с исходными данными

Таблица 3. Характеристики равномерности антигипертензивного эффекта ($M \pm m$) и их информативность по данным СМАД

	Между курсами	Нифедипин-XL	Нифедипин-к	χ^2 Вальда
SI (САД)	-0,01 $\pm$ 0,06	0,60 $\pm$ 0,06	0,58 $\pm$ 0,06	17,7***
SI (ДАД)	0,00 $\pm$ 0,05	0,38 $\pm$ 0,04	0,42 $\pm$ 0,05	14,7***
SI (АД ср.)	0,00 $\pm$ 0,05	0,53 $\pm$ 0,05	0,53 $\pm$ 0,05	18,7***
КОЭМ (САД)	-3,0 $\pm$ 5,6%	34,7 $\pm$ 5,9%	31,6 $\pm$ 5,2%	22,8***
КОЭМ (ДАД)	-4,8 $\pm$ 8,2%	28,7 $\pm$ 8,4%	30,4 $\pm$ 5,2%	12,7**
КОЭМ (АД ср.)	-3,7 $\pm$ 5,5%	32,7 $\pm$ 7,1%	30,4 $\pm$ 4,6%	20,6***

АД ср. – среднее артериальное давление
 ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$

Наши результаты демонстрируют также важность тщательного клинического обследования пациентов. Зачастую, даже при использовании наиболее рациональной, на наш взгляд, схемы анализа данных СМАД (вычисление усредненных характеристик, SI и КОЭМ), не удается установить достоверных различий в эффективности изучаемых схем лечения. В этом случае заключение о преимуществе того или иного препарата может быть сделано на основании других критериев.

Представляется также, что полученные результаты в известной мере отражают ограничения SI. Возможно, что именно игнорирование временных характеристик антигипертензивного эффекта не дало возможность зарегистрировать известные [4,5] недо-

статки короткодействующих АК. Таким образом, актуальной задачей является разработка новых показателей СМАД, сочетающих оценку вариабельности антигипертензивного эффекта с точным учетом его почасового распределения.

Приложение.

Центры – участники исследования

1. ГНИЦ ПМ МЗ и СР РФ, Москва
2. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова
3. Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК, Москва
4. НИИ кардиологии МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург
5. Кафедра кардиологии РПК СПбГМА им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;6 (приложение).
2. Omboni S., Fogari R., Palatini P. et al. Reproducibility and clinical value of Trough-to-Peak ratio of the antihypertensive effect. *Hypertension* 1998;32:424-429.
3. Parati G., Mancia G. Assessing effective and balanced twenty-four-hour blood pressure reduction by treatment: methodological aspects. *J Hypertens* 1999;17:455-456.
4. Ruzicka M., Leenen F.H. Relevance of 24 hour blood pressure profile and sympathetic activity for outcome on short- vs long-acting 1,4-dihydropyridines. *Am J Hypertens* 1996;9:86-94.
5. Leenen F.H., Holliswell D.L. Antihypertensive effect of felodipine associated with persistent sympathetic activation and minimal regression of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1992;69:639-645.
6. Cruickshank J.M., Lewis J., Moore V., Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992;6:85-90.
7. Горбунов В.М., Метелица В.И., Дуда С.Г., Филатова Н.П., Деев А.Д.. Оценка эффекта антигипертензивных препаратов при длительном приеме с помощью 24-часового мониторингирования артериального давления. *Кардиология*, 1995;12:13-17.
8. Марцевич С.Ю., Алимова Е.В., Горбунов В.М., Деев А.Д., Хирманов В.Н., Соколова Л.А., Подзолков В.И., Карпов Ю.А. Эффективность новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного действия – Нифекарда-XL при лечении артериальной гипертензии. *Российский Кардиологический Журнал* 2003;5:55-58.
9. Rizzoni D., Castellano M., Muiesan M.L. et al. Beyond trough:peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Press* 1997;6:110-115.
10. Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторингирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2003;1:17-25.
11. SAS User's Guide: Statistics Version 5 Edition. Cary NC:SAS Institute Inc. 1985. 956pp.
12. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35:844-851.
13. Горбунов В.М. Рациональное использование 24-часового мониторингирования артериального давления для оценки эффективности антигипертензивной терапии. Автореферат дисс. докт. мед. наук., М. 2003.
14. Parati G., Omboni S., Rizzoni D. et al. Smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1685-1691.
15. Zannad F., Matzinger A., Larche J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens* 1996;9:633-643.
16. Staessen J.A., Bieniaszewski L., Buntinx F. et al. The trough-to-peak ratio as an instrument to evaluate antihypertensive drugs. *Hypertension* 1995;26 [part 1]:942-949.
17. Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *J Hypertens* 2005; 23 (suppl 1):S19-S25.
18. Antonicelli R., Omboni S., Giovanni D.C. et al. Smooth blood pressure control obtained with extended-release felodipine in elderly patients with hypertension: evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Drugs Aging* 2002; 19 (7):541-551.
19. Palatini P., Malacco E., Di S.S. et al. Trough:peak ratio and smoothness index in the evaluation of 24-h blood pressure control in hypertension: a comparative study between valsartan/ hydrochlorothiazide combination and amlodipine. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 57 (11):765-770.