

ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ. МЕСТО НИФЕДИПИНА В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.А. Гарганеева

Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 634012, Томск, ул. Киевская, 111-А

Дигидропиридиновые антагонисты кальция. Место нифедипина в современной кардиологической практике

А.А. Гарганеева*

Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 634012, Томск, ул. Киевская, 111-А

Освещается место нифедипина в современной кардиологической практике. Рассматривается применение нифедипина для лечения артериальной гипертензии, в том числе в составе комбинированной антигипертензивной терапии, профилактики инсультов, при гипертоническом кризе, ишемической болезни сердца. Приводятся преимущества использования современных лекарственных форм нифедипина. Отдельно рассматриваются возможности применения нифедипина при легочной гипертензии, а также во время беременности.

Ключевые слова: антагонисты кальция, нифедипин, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

РФК 2011;7(3):

Dihydropyridine calcium antagonists. Position of nifedipine in modern cardiology practice

A.A. Garganeeva*

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. Kievskaya ul. 111-A, Tomsk, 634012 Russia

Position of nifedipine in modern cardiology practice is highlighted. Nifedipine usage for arterial hypertension therapy, including combined one, stroke prevention, treatment of hypertensive crisis and ischemic heart disease is considered. Advantages of nifedipine innovative formulations are presented. Possible usage of nifedipine in pulmonary hypertension as well as pregnancy is discussed specially.

Key words: calcium antagonists, nifedipine, arterial hypertension, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): aag@cardio.tsu.ru

Введение

В настоящее время антагонисты кальция (АК) получили большое распространение и популярность в клинической практике при различных заболеваниях сердечно-сосудистой (СС) системы, что обусловлено их высокой антигипертензивной эффективностью, органопротективными свойствами, метаболической нейтральностью, способностью влиять на прогноз больных высокого сердечно-сосудистого риска и хорошей переносимостью.

Антагонисты кальция — гетерогенная группа лекарств, различающихся не только по химической структуре, но и по селективности воздействия на различные отделы СС системы, сродству к различным подтипам кальциевых каналов и т.д. Кроме того, АК классифицируются по поколениям [1,2].

Препаратом первого поколения, прототипом дигидропиридиновых АК является нифедипин. Несмотря на то, что АК с успехом используются в кардиологической практике уже более 40 лет, отношение к этому классу лекарственных препаратов неоднократно менялось.

Опубликованный в середине 90-х годов мета-анализ Furberg C.D. и соавт. вызвал дискуссии о безопасности АК, прежде всего короткодействующего нифедипина (как наиболее изучаемого в исследованиях на тот момент времени) [3]. Целью мета-анализа были оценка влияния различных доз нифедипина на увеличение риска смертности, выявленного в ранее выполненных исследованиях по вторичной профилактике ИБС, и уточнение возможных механизмов, которые могут лежать в основе побочного действия данного лекарственного средства. Предпосылкой к мета-анализу Furberg C.D. и соавт. явились данные проведенного ранее мета-анализа с включением 28 исследований и 19 000 пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардией. Результаты исследования показали, что относительный риск (ОР) смертности при использовании АК у больных, перенесших ИМ, составил 1,06 (95% ДИ, 0,96-1,18); в группе АК (n=591) имело место 14 смертей, в то время как в группе контроля — 9 из 578 больных [4].

В анализ Furberg C.D. и соавт. были включены 16 рандомизированных исследований по вторичной профилактике СС осложнений, первичной гипотезой являлась связь увеличения риска смертности с увеличением применяемой дозы АК. В качестве модели использовался нифедипин.

В результате выполненного анализа данная концеп-

Сведения об авторе:

Гарганеева Алла Анатольевна — д.м.н., профессор, руководитель отделения амбулаторной и профилактической кардиологии Учреждения РАМН НИИ кардиологии СО РАМН

ция подтвердилась и, действительно, применение высоких доз нифедипина (выше 60 мг/сут) ассоциировалось с явным увеличением смертности ($p=0,01$). Вывод, который сделал Furberg C.D., оказался следующим: у больных с ИБС использование короткодействующего нифедипина в умеренных и высоких дозах вызывает увеличение общей смертности. Высказано мнение, что и другие АК, особенно дигидропиридиновые, могут иметь сходные побочные эффекты.

Необходимо отметить, что исследований по влиянию АК на отдаленный прогноз больных ИБС на тот период времени практически не было.

Среди возможных причин выявленного негативного влияния короткодействующего нифедипина на прогноз больных с ИБС Furberg C.D. и другие исследователи выдвигают в первую очередь проишемический эффект [5], который предположительно может иметь место при развитии коллатерального кровотока. В группе больных с менее выраженным коллатеральным кровотоком нифедипин, напротив, уменьшал число ишемических эпизодов [6]. При развитии коронарных осложнений проишемический эффект описан Egstrup K. и Andersen P.E. как «синдром обкрадывания» [5]. Другими возможными причинами могли явиться отрицательный инотропный эффект, проаритмическое действие за счет усиления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также прогеморрагический эффект, вазодилатация и гипотензия.

Вместе с тем, некоторые авторы отмечали ограничения в мета-анализе Furberg C.D., которые могли привести и к другим выводам [7,8].

На настоящий момент получены убедительные доказательства высокой эффективности нифедипина в снижении СС осложнений, в том числе инсульта. Доказано положительное влияние этой группы препаратов на гипертрофию левого желудочка, эндотелиальную дисфункцию, проявления атеросклероза, а в отдельных исследованиях даже на смертность больных высокого СС риска [9-11].

Результаты крупных рандомизированных исследований, продемонстрировавшие высокую эффективность и безопасность пролонгированных форм нифедипина, свидетельствуют о нецелесообразности и неоправданности переноса неблагоприятных эффектов короткодействующего лекарственного средства (например, в форме капсул) на эффективность и безопасность лекарственных форм с модифицированным высвобождением.

Нифедипин в лечении артериальной гипертонии и профилактике инсультов

Одним из крупнейших исследований, подтвердивших эффективность и безопасность использования нифедипина в лечении больных с артериальной ги-

пертонией (АГ), явилось исследование INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), в которое были включены 6 320 пациентов в возрасте от 55 до 80 лет с АД более 150/95 мм рт.ст. или с изолированным повышением систолического АД более 160 мм рт.ст. и высоким СС риском. В исследование включались больные с гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, с отягощенным семейным анамнезом раннего развития СС заболеваний, гипертрофией миокарда левого желудочка, протеинурией, поражением периферических артерий, ИБС, перенесенным ранее ИМ [12,13].

В результате 3-летней терапии среднее АД снизилось в обеих группах примерно в равной степени (в среднем с 173/99 до 138/82 мм рт.ст.). Первичная конечная точка (смерть от СС причин, ИМ, сердечная недостаточность или инсульт) была достигнута в 382 случаях: у 200 (6,3%) из 3 157 больных в группе нифедипина и в 182 случаях (5,8%) из 3 164 в группе больных, получавших диуретики (ОР 1,1; 95% ДИ 0,9–1,3; $p=0,35$). Таким образом, в результате исследования были получены данные, свидетельствующие о сопоставимом влиянии нифедипина ГИТС и диуретиков (гидрохлортиазида и амилорида) по влиянию на комбинированную конечную точку (ИМ, сердечная недостаточность, инсульт, СС смертность и смертность по другим причинам) у больных АГ высокого риска.

Результаты исследования INSIGHT предполагают, что у лиц 55-80 лет наиболее важным в лечении АГ является достижение оптимальных цифр АД.

В настоящее время требования к антигипертензивным препаратам сводятся не только к эффективному контролю АД, но и к максимальному органопротективному действию, в том числе церебропротективному, обеспечивающему полноценную защиту головного мозга.

В этой связи заслуживают внимания завершенные крупномасштабные исследования, в которых продемонстрирована высокая эффективность нифедипина в снижении цереброваскулярных осложнений у пациентов с АГ.

В исследовании ACTION (A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) добавление нифедипина ГИТС к обычной терапии ИБС приводило к значительному снижению числа инвалидизирующих инсультов (на 22%), частоты транзиторных ишемических атак (на 27%), причем в большей степени это проявилось в группе больных ИБС, ассоциированной с АГ (на 33%) [14,15]. Более того, нифедипин ГИТС существенно (на 33%) снижал частоту инсультов, приводящих к деменции [16].

По данным крупного мета-анализа, выполненного на основании данных 28 клинических исследований, включивших 179 122 больных, было установлено,

что АК по степени снижения риска инсульта превосходят большинство известных антигипертензивных препаратов, в том числе и ингибиторы АПФ [17].

Особенно важным это представляется для лиц пожилого и старческого возраста, так как лечение АГ у этой категории больных связано с определенными трудностями. Это обусловлено наличием множественной сопутствующей патологии, возрастными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, большим числом побочных эффектов. Вместе с тем, количество пациентов с АГ старших возрастных групп неуклонно растет. По данным экспертов ВОЗ, к 2010 г. количество лиц старше 50 лет по сравнению с 2000 г. увеличится вдвое и достигнет 1 100 млн человек, а известно, что с возрастом растет и распространенность изолированной систолической АГ (ИСАГ).

Наличие повышенных цифр АД, особенно систолического, связано с риском ИБС, инсультов, сердечной и почечной недостаточности. Исследования последних лет с включением пожилых больных с АГ убедительно показали, что на фоне оптимальной антигипертензивной терапии в этой группе пациентов происходит заметное уменьшение риска развития инсультов, ИМ, частоты возникновения аритмий и снижение СС смертности [18,19].

Так, в 1996 г. Gong L. и соавт. провели однослепое исследование STONE (Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly) по оценке эффективности нифедипина пролонгированного действия в дозе 10 мг 3 раза/сут (с увеличением до 60 мг/сут до достижения целевых уровней АД) у пожилых больных со средним периодом наблюдения 2,5 года [20]. В исследование были включены 1 632 пациента 60-79 лет с систолическим АД более 160 или диастолическим АД более 96 мм рт.ст. При невозможности достичь целевых значений АД дополнительно назначался каптоприл 20-50 мг/сут и/или гидрохлортиазид 25 мг/сут. Конечными точками исследования были СС осложнения (инсульт, сердечная недостаточность, ИМ, жизнеугрожающие аритмии и внезапная смерть) и все случаи смерти.

В результате лечения относительный риск объединенных СС осложнений существенно уменьшался (на 62%; $p=0,0001$) со значительным снижением риска инсульта и жизнеугрожающих аритмий. Однако явной динамики в отношении риска общей смертности получено не было ($p=0,0614$). Значительная разница в динамике систолического АД была получена в группе нифедипина по сравнению с группой плацебо к 6-му мес ($p=0,0017$), а в динамике диастолического АД — к первому году наблюдения ($p=0,0113$).

Таким образом, исследование STONE убедительно доказало высокую эффективность нифедипина ре-

тард (пролонгированной формы) в снижении риска серьезных осложнений у пожилых больных с АГ.

Существуют данные, свидетельствующие о том, что даже незначительное изменение АД (~ 2 мм рт.ст.) может на 6% снижать общую смертность и смертность от инсульта и на 4% — от ИБС [21].

В недавно выполненном исследовании [22] нифедипин замедленного высвобождения наряду с обеспечением стабильных уровней АД в течение года улучшал и ряд показателей состояния сосудистой стенки, по данным ультразвукового исследования сонных артерий.

Важным является и тот факт, что больные с высоким содержанием соли в употребляемых продуктах питания хорошо поддаются лечению АК в отличие от ингибиторов АПФ или сартанов вследствие диуретического и натрийуретического действия блокаторов медленных кальциевых каналов. Так, нифедипин в дозе 90 мг/сут (в форме с замедленным высвобождением ГИТС), по данным перекрестного исследования в группе больных с мягкой АГ, оказался столь же эффективен в снижении АД, как и гидрохлортиазид в дозе 50 мг в течение 8 недель терапии [23].

Таким образом, существует значительная доказательная база, подтверждающая целесообразность использования нифедипина пролонгированного действия с целью коррекции АД, в первую очередь систолического, и уменьшения вероятности СС осложнений, в частности церебральных. Наиболее значимо это касается категории пациентов старших возрастных групп.

Кроме того, в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2010), базирующимися на результатах завершенных крупномасштабных исследований, антагонисты кальция, в том числе нифедипин, «являются препаратами первого выбора у пациентов с ИСАГ». Наряду с антигипертензивным, они обладают антиангинальным и органопротективным действием, снижая риск развития мозгового инсульта [24].

Применение нифедипина при гипертоническом кризе

Согласно данным литературы и современным отечественным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, короткодействующий нифедипин может применяться для купирования неосложненных гипертонических кризов, протекающих без признаков высокой симпатoadренальной активности, которая клинически проявляется возбуждением, гиперемией кожного покрова, преимущественным повышением систолического АД и в первую очередь — увеличением частоты сердечных сокращений более 85 уд/мин [24,25].

Вместе с тем, необходимо учитывать, что для АК дигидропиридинового ряда, таких как нифедипин, плазменные концентрации препарата и антигипертензивная

эффективность находятся в тесной взаимосвязи [26-29].

По мнению некоторых авторов, даже небольшие изменения плазменных концентраций на 5-10 нг/мл могут приводить к изменениям АД на 2-5% (т.е. примерно на 2 мм рт.ст.) [30], в связи с чем использование короткодействующего нифедипина, в том числе для купирования гипертонических кризов, требует определенной осторожности.

Согласно американским рекомендациям по лечению АГ (JNC7), в случае гипертонического криза (который определяется как повышение АД более 180/120 мм рт.ст. с прогрессирующей симптоматикой поражения органов-мишеней) в течение первого часа уровень АД следует снижать не более чем на 25% от исходного, а затем, при стабилизации клинического состояния, — до 160/110 мм рт.ст. в течение 2-6 ч. Избыточного снижения АД необходимо избегать в связи с риском почечной недостаточности, ишемии головного мозга и миокарда. По этой причине короткодействующий нифедипин не одобрен FDA США (административный регулирующий орган по пищевым продуктам и лекарствам) для лечения АГ, в то время как пролонгированные формы нифедипина разрешены для регулярной терапии [31].

Результаты выполненных на настоящий период времени исследований получены в подавляющем большинстве случаев на взрослой популяции, тем не менее, короткодействующий нифедипин со времени первого его использования в 1983 г. применяется в мире для купирования гипертонического криза и у детей [28,32].

За последние 20 лет опубликованы лишь несколько небольших исследований по применению короткодействующего нифедипина в педиатрической практике. Данные этих исследований противоречивы: с одной стороны, нифедипин эффективно снижал повышенное систолическое и диастолическое АД на 17-25% и обладал удовлетворительным профилем безопасности; с другой стороны, серьезные побочные эффекты, в частности гипотензия, выявленные у взрослых, заставляют с осторожностью говорить о целесообразности использования нифедипина при гипертоническом кризе у детей. Большинство инструкций по применению препаратов на российском рынке ограничивают использование нифедипина в педиатрической практике.

Особенности применения нифедипина у больных ИБС

В настоящее время нифедипин занимает прочные позиции в лечении больных ИБС. Однако этому триумфу предшествовал период, когда эффективность и, главное, безопасность применения этого препарата у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями подвергались большому сомнению, о чем упоминалось ранее.

Одним из крупнейших исследований, подтвердивших высокую эффективность и безопасность исполь-

зования нифедипина у больных со стабильной стенокардией, явилось исследование ACTION. Главным достоинством этого исследования явились данные о безопасности применения нифедипина при стабильной ИБС и возможность снижения количества новых случаев декомпенсации сердечной недостаточности и потребности в реваскуляризации [33].

Дополнительный ретроспективный анализ базы данных ACTION [34] показал, что у больных со стабильной стенокардией нифедипин не только обеспечивал лучший контроль АД, но и способствовал снижению частоты тяжелых СС осложнений у больных, которым нифедипин назначался на фоне ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), а также у лиц с ИСАГ. Дополнительное назначение нифедипина ГИТС (n=1 732) существенно снижало любые СС осложнения на 20% ($p<0,05$) и комбинированную конечную точку (смерть, любое СС осложнение или потребность в реваскуляризации) на 16% ($p<0,05$). Необходимо отметить, что эти клинические преимущества были достигнуты за счет относительно небольших изменений АД (на 3,2 мм рт.ст. систолического АД и на 2,3 — диастолического АД). У больных с ИСАГ нифедипин существенно снижал вероятность любого СС осложнения на 22% ($p<0,01$) и новых случаев сердечной недостаточности на 40% ($p<0,01$). Наименьший уровень осложнений в этом исследовании имели пациенты, получавшие комбинацию блокаторов РАС и больные с ИСАГ. Кроме того, результаты анализа подчеркивают необходимость более жесткого контроля АД (особенно систолического) с помощью комбинации антигипертензивных средств.

Точный механизм, благодаря которому нифедипин улучшает качество жизни при стабильной ИБС, до конца не изучен. Однако существует точка зрения, что нифедипин, расслабляя гладкую мускулатуру коронарных артерий, предотвращает коронарospазм. Нифедипин влияет как на интактные, так и на пораженные коронарные артерии, являясь мощным ингибитором вазоспазма. Это обеспечивает увеличение доставки кислорода к ишемизированному миокарду и особенно эффективно при вазоспастической стенокардии, стенокардии Принцметалла. Кроме того, нифедипин снижает постнагрузку за счет вазодилатации периферических артерий и артериол.

Клинические преимущества дигидропиридиновых АК, в частности нифедипина, могут быть обусловлены и улучшением эндотелиальной функции, как было продемонстрировано в исследовании ENCORE (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function) [35].

В этом исследовании у 343 больных, подвергшихся ангиопластике, 6-месячная терапия нифедипином улучшала эндотелиальную функцию в большинстве сте-

нозированных сегментов коронарных артерий. Этот эффект был особенно значительным у больных, которым нифедипин назначался на фоне терапии ингибиторами АПФ.

В исследовании ENCORE II изучали влияние нифедипина на коронарную эндотелиальную функцию и динамику размера бляшек у больных со стабильной ИБС [36]. У 454 больных, перенесших ангиопластику, проводилась проба с внутрикоронарным введением ацетилхолина. Динамику изменений коронарного русла оценивали при помощи внутрикоронарного ультразвука. На фоне базовой терапии статинами больные были рандомизированы двойным слепым методом на две группы: группу плацебо и группу, в которой пациенты в течение 18-24 мес получали нифедипин ГИТС в дозе 30-60 мг/сут. В результате лечения в группе нифедипина АД оказалось ниже на 5,8/2,1 мм рт.ст. ($p=0,001$) по сравнению с группой плацебо. Кроме того, с одной стороны, имело место снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а с другой — повышение уровня липопротеидов высокой плотности по сравнению с группой плацебо. В суженных сегментах коронарных артерий нифедипин уменьшал вазоконстрикцию, обусловленную введением ацетилхолина. Степень изменения размеров атеросклеротических бляшек в группах нифедипина и плацебо не различалась (1,0 против 1,9%). Двухлетнее исследование ENCORE II показало, что пролонгированный нифедипин, способный эффективно предотвращать спазм в умеренно измененных коронарных артериях, метаболически нейтрален, однако на размер атеросклеротической бляшки существенного влияния не оказывает [36].

В сравнительном исследовании Yui Y и соавт. получены данные, свидетельствующие о более высокой эффективности нифедипина с замедленным высвобождением по сравнению с ингибиторами АПФ ($p=0,028$) в уменьшении числа госпитализаций по причине прогрессирования ИБС у больных с инфарктом миокарда в анамнезе [37].

Таким образом, в большинстве выполненных крупных клинических исследований не выявлено существенного влияния АК дигидропиридинового ряда на прогноз у больных хронической ИБС, однако убедительно показано, что назначение современных пролонгированных форм дигидропиридиновых АК, в частности нифедипина, является достаточно эффективным и безопасным. Необходимо отметить, что нифедипин является наиболее эффективным лекарственным средством в устранении коронароспазма у больных с вазоспастической стенокардией [34,38].

Вместе с тем, до настоящего времени лечение стабильной ИБС с использованием АК основывается преимущественно на давно установившейся практике и ис-

следованиях, оценивавших в основном качество жизни, а не на данных доказательной медицины с определением влияния на отдаленный прогноз [34].

С учетом благоприятного воздействия нифедипина на клиническое течение ИБС, процессы атеросклероза, эндотелиальную функцию, по-видимому, необходимо проведение дополнительных долгосрочных исследований по оценке влияния на прогноз новых лекарственных форм препарата, в том числе с контролируемым высвобождением.

Преимущества использования современных лекарственных форм нифедипина

Создание современных лекарственных форм АК, в том числе нифедипина, обладающих способностью обеспечивать равномерное поступление препарата в системный кровоток, оказывает значительное влияние на эффективность и безопасность проводимой терапии [38].

Короткодействующие лекарственные формы, создающие быстрый подъем концентрации препарата в крови, а затем быстрое ее падение, вызывают значительные колебания АД, увеличивая вероятность возможных СС осложнений, а также способствуют появлению побочных эффектов, связанных с усилением тонуса симпатической нервной системы (сердцебиение, покраснение кожных покровов, чувство жара и пр.). Возможно, этим и обусловлено негативное влияние короткодействующего нифедипина на прогноз больных с острым ИМ и нестабильной стенокардией. В соответствии с рекомендациями, дигидропиридиновые АК, в том числе и нифедипин, считаются противопоказанными в острой стадии ИМ [38].

Вместе с тем, лекарственные формы, создающие постоянную концентрацию препарата в крови (в первую очередь формы с контролируемым высвобождением), значительно реже вызывают побочные эффекты и благоприятно влияют на клиническое течение СС заболеваний, уменьшая вероятность возможных осложнений.

В недавно опубликованном российском исследовании у женщин старше 60 лет ($n=31$) с эссенциальной АГ применялся нифедипин с контролируемым высвобождением (Кордафлекс РД) в дозе 40 мг один раз/сут в виде монотерапии в течение 4-х нед. В случаях недостижения целевых значений АД в течение этого срока дополнительно назначался ингибитор АПФ эналаприл в дозе 20 мг/сут. В результате 6-месячной терапии Кордафлексом РД 40 мг, при необходимости в комбинации с эналаприлом, было достигнуто эффективное снижение среднесуточного АД при хорошей переносимости лечения [39].

Эффективность и безопасность использования современных лекарственных форм нифедипина продемонстрирована и у пациентов с коморбидной патологией, в частности с АГ и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [40,41]. Так, у 45 больных с АГ и ХОБЛ 2-3 степени в одном исследовании и у 112 пациентов с ХОБЛ и АГ 1-2 степени в другом терапия Кордафлексом РД приводила к улучшению показателей суточного мониторирования АД и не влияла негативно на состояние функции внешнего дыхания и метаболические показатели.

Нифедипин в комбинированной антигипертензивной терапии

Все большую актуальность в лечении пациентов с АГ приобретает комбинированная антигипертензивная терапия, которая обеспечивает усиление гипотензивного эффекта, взаимное потенцирующее действие на органы-мишени, нейтрализацию побочных эффектов применяемых средств, обеспечивая в конечном итоге повышение приверженности пациентов лечению [42].

В этой связи АК выглядят весьма привлекательно. Согласно последним национальным и Европейским рекомендациям, АК возможно комбинировать практически со всеми основными группами лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения АГ: ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов АТ₁, диуретиками, а дигидропиридиновые АК — с бета-адреноблокаторами [24,43].

В последние годы выполнено несколько исследований, доказавших высокую эффективность комбинации АК в первую очередь с препаратами, блокирующими активность РААС.

В недавно завершеном исследовании ACCOMPLISH (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) с включением 10 700 больных АГ впервые показано преимущество комбинированной терапии с помощью ингибитора АПФ (бенazeприл) и АК (амлодипин) над комбинацией ингибитора АПФ (бенazeприл) и тиазидного диуретика (гидрохлортиазид). Исследование было досрочно прекращено через 3 года из-за явного преимущества (на 20%) комбинации бенazeприла с амлодипином в снижении риска сердечно-сосудистых событий и смерти от сердечно-сосудистой причины у пациентов с АГ высокого риска при сопоставимом снижении АД [44].

В последние годы, как упоминалось выше, возрастает интерес к формам нифедипина с модифицированным высвобождением. По результатам исследования ADVANCE-Combi (Controlled release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the Adalat CR and Valsartan Cost-Effectiveness Combination) установлена более высокая антигипертензивная эффективность нифедипина с контроли-

руемым высвобождением (CR) по сравнению с обычной формой амлодипина при равной безопасности в схемах комбинированной терапии с антагонистом рецепторов ангиотензина II валсартаном [45]. Так, частота достижения целевых уровней АД была больше в группе нифедипина CR по сравнению с группой амлодипина. При использовании нифедипина CR целевых уровней систолического АД удалось достичь в 69,8% случаев, диастолического — в 75,1%, в то время как при использовании амлодипина — в 48,5% и 50% случаев, соответственно ($p < 0,001$). Причем среднее снижение АД от исходных цифр было большим в группе пациентов, принимавших нифедипин CR, по сравнению с группой амлодипина ($p < 0,05$). Значимых различий в количестве побочных эффектов установлено не было.

В исследовании NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) низкодозовая терапия нифедипином с контролируемым высвобождением и кандесартаном в большей степени контролировала оптимальный уровень АД и обеспечивала нефропротекцию, чем монотерапия более высокими дозами кандесартана, свидетельствуя о большей эффективности комбинации АК и сартана [46,47].

Таким образом, очевидны преимущества использования нифедипина в комбинированной терапии АГ, в особенности с ингибиторами РААС, что повышает антигипертензивные и органопротективные свойства этой группы лекарственных средств.

Возможности применения нифедипина при легочной гипертензии

Известно, что в патогенезе идиопатической легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) важную роль играют гипертрофия, гиперплазия гладкомышечных клеток и вазоконстрикция, поэтому препараты с вазодилатирующими свойствами с 80-х годов прошлого века традиционно применялись для лечения этого патологического состояния. Антагонисты кальция, особенно нифедипин и дилтиазем, имеют наибольшую исследовательскую доказательную базу по эффективности и безопасности использования у больных с ЛАГ [48-50].

Выбор препарата определяется исходной ЧСС и положительным гемодинамическим ответом на АК в виде снижения систолического давления в легочной артерии в ответ на острую пробу. Нифедипин целесообразно использовать при частоте сердечных сокращений, не превышающей в покое 80 уд/мин. Эффективные дозы АК при ЛАГ относительно высоки. Так, нифедипин рекомендуют начинать с 30 мг пролонгированной лекарственной формы и, если позволяет клиническое состояние, постепенно увеличивать дозу до 120–240 мг/сут [48].

Применение АК дигидропиридинового ряда при идиопатической ЛАГ рекомендовано Европейским

кардиологическим обществом по диагностике и лечению легочной гипертензии и Всероссийским научным обществом кардиологов [24].

Применение нифедипина при АГ в период беременности

Важной медико-социальной проблемой является АГ у беременных. Адекватная антигипертензивная терапия определяет исход беременности и родов и последующее состояние матери и плода. Вместе с тем, выбор антигипертензивных препаратов у беременных невелик, так как, с одной стороны, их применение во время гестации ограничено вследствие возможного неблагоприятного влияния на плод, с другой стороны — в силу этических проблем рандомизированные плацебо-контролируемые исследования у беременных женщин проводятся редко. За последние 30 лет проведено лишь семь международных исследований по оценке эффективности и безопасности различных схем антигипертензивной терапии у беременных [51].

Из многообразия лекарственных средств для лечения этой категории больных используются центральные α_2 -агонисты (метилдопа), бета-адреноблокаторы, АК и отдельные вазодилататоры миотропного действия. Наиболее изученным АК, рекомендованным для лечения АГ при беременности в качестве препарата первой или второй линии, является нифедипин.

Нифедипин эффективно контролирует уровень АД как при длительном применении [52], так и при неосложненных гипертонических кризах у беременных [53].

Наряду с антигипертензивным эффектом доказано положительное влияние нифедипина на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, способность снижать протеинурию у беременных с сахарным диабетом и уменьшать выработку тромбоцитами тромбоксана A_2 , способствуя улучшению микроциркуляции при АГ [54,55].

Кроме того, нифедипин обладает умеренным токолитическим свойством, что существенно повышает его эффективность [56].

Периферические отеки при использовании дигидропиридиновых АК

Несмотря широкую популярность АК, обусловленную их высокой антигипертензивной и органопротективной эффективностью, применение этой группы лекарственных средств не исключает возникновения некоторых побочных эффектов.

Одним из наиболее частых побочных эффектов при применении дигидропиридиновых АК является возникновение периферических отеков, как правило голеней и стоп. Этот так называемый «класс-эффект» имеет большое значение, поскольку нередко приводит к от-

мене терапии и снижает приверженность лечению. Отеки, вызванные приемом АК, необходимо дифференцировать с отеками сердечного происхождения, тромбозом глубоких вен нижних конечностей, поражением периферических артерий. Важно понимать, что формирование отеков нижних конечностей при приеме дигидропиридиновых АК носит характер, принципиально отличный от отеков, которые имеют место, например, при сердечной недостаточности.

Механизм формирования этих отеков до сих пор точно неизвестен. Однако известно, что любые отеки формируются под влиянием нарушения баланса между капиллярной фильтрацией и лимфатическим дренажом. Отеки возникают тогда, когда уровень капиллярной фильтрации оказывается выше, чем лимфатический дренаж. Причиной отеков может быть и изолированное снижение лимфатического дренажа [57].

Существует точка зрения, что ключевую роль в образовании отеков, связанных с приемом АК, играет мощная артериолярная вазодилатация. Поскольку влияние на венозное звено сосудистого русла у АК значительно меньше, жидкость может проникать через сосудистую стенку преимущественно в «гравитационно-зависимых» областях (например, нижние конечности при вертикальном положении тела). Периферические отеки при приеме АК в большей степени проявляются к концу дня, после длительного нахождения в положении стоя, после избыточного потребления соли и воды или при наличии ожирения, которое препятствует венозному и лимфатическому оттоку. Отеки при приеме АК обычно носят дозозависимый характер и в ряде случаев уменьшаются или исчезают при снижении дозы препарата. С целью уменьшения вероятности возникновения отеков из немедикаментозных методов рекомендуют избегать длительного вертикального положения тела и обездвиживания, использовать компрессионные эластичные чулки, уменьшать потребление поваренной соли [58].

Проблему возникновения периферических отеков можно решить или, по крайней мере, уменьшить путем комбинации АК с ингибиторами РААС. Согласно недавно опубликованному мета-анализу 25 РКИ с включением 17 206 пациентов с АГ, добавление к терапии антагонистом кальция препарата, влияющего на активность РААС (ингибитора АПФ или сартана), приводило к уменьшению периферических отеков, причем дозозависимым образом. Так, частота периферических отеков на комбинации АК/блокатор РААС оказалась на 38% ниже ($p < 0,00001$) (ОР 0,62; 95% ДИ 0,53–0,74), чем на монотерапии АК, а риск отмены препарата из-за возникновения периферических отеков был на 62% ниже при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АК ($p = 0,002$) (ОР 0,38;

95% ДИ 0,22-0,66). Интересно, что ингибиторы АПФ были более эффективны в снижении периферических отеков по сравнению с БРА ($p < 0,0001$) [59].

Заключение

Таким образом, существует значительная доказательная база, подтверждающая целесообразность использования нифедипина пролонгированного действия с целью коррекции АД, в первую очередь систолического и уменьшения вероятности СС осложнений, в частности церебральных. Наиболее значимо это касается категории пациентов старших возрастных групп. Очевидны преимущества использования нифедипина в комбинированной терапии АГ, в особенности

с ингибиторами РААС, что повышает антигипертензивные и органопротективные свойства этой группы лекарственных средств.

Кроме того, нифедипин с успехом может использоваться для лечения легочной АГ, при беременности, для купирования гипертонических кризов, а также при лечении стабильной ИБС, в частности у больных с вазоспастической стенокардией.

С развитием новых пролонгированных лекарственных форм АК с контролируемым высвобождением, обладающих способностью обеспечивать равномерное поступление препарата в системный кровоток, мы вправе ожидать ренессанса молекулы нифедипина в кардиологической практике.

Литература

- Chazova I.E., Ratova L.G. Three calcium antagonist: the place of each in the treatment of hypertension (ALTERNATIVE study). *Sistemnye gipertenzii* 2009;4:26-28. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Три антагониста кальция: место каждого в лечении артериальной гипертензии (исследование АЛТЕРНАТИВА). *Системные гипертензии* 2009;4:26-28).
- Toyo-Oka T., Nayler W. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press* 1996;5(4):206-8.
- Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31.
- Held P.H., Yusuf S., Furberg C.D. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J* 1989;299:1187-92.
- Egstrup K., Andersen P.E. Transient myocardial ischemia during nifedipine therapy in stable angina pectoris, and its relation to coronary collateral flow and comparison with metoprolol. *Am J Cardiol* 1993;71:177-83.
- Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* 1991;84:2598-600.
- Rafflenbeul W. Nifedipine in acute coronary syndromes: Furberg's refrain revisited. *Eur Heart J* 1996;17:1147-52.
- Tijssen J.G.P., Hugenholtz P.G. Critical appraisal of recent studies on nifedipine and other calcium channel blockers in coronary artery disease and hypertension. *Eur Heart J* 1996;17:1152-57.
- Adasheva T.V., Zadiionchenko V.S., Timofeeva N.Yu., Danilova N.V. Clinical advantages and pleiotropic effects of calcium antagonists. *Aktual'nye voprosy bolezney serdtsa i sosudov* 2010; 4:52-58. Russian (Адашева Т.В., Задиченко В.С., Тимофеева Н.Ю., Данилова Н.В. Клинические преимущества и плеiotропные эффекты антагонистов кальция. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов* 2010; 4:52-58).
- Martsevich S.Y. Dihydropyridine calcium channel blockers: data of evidence based medicine and recommendations on practical use. *Rational Pharmacother Card* 2007; 1: 55-59. Russian (Марцевич С.Ю. Антагонисты кальция из группы дигидропиридинов: данные доказательной медицины и практические рекомендации по использованию. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2007; 1:55-59).
- Garganeva A.A. Calcium channel blockers in patients with high cardiovascular risk. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 8(4): 113-120. Russian (Гарганеева А.А. Антагонисты кальция у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(4): 113-120).
- Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Principal results from the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Eur Heart J Supplements* 2001;3(Suppl B):B20-B26.
- Brown M., Palmer C., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium channel blocker or diuretic in the Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356(9237):366-72.
- Lubsen J., Pool-Wilson P.A., Pocock S.J. et al. Design and current status of ACTION: A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS. *Eur Heart J* 1998;19(suppl 1):20-32.
- Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
- Lubsen J., Wagner G., Kirwan B.A. 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;23:641-48.
- Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386-92.
- Tuomilehto J., Rastentye D., Birkenhager W.H., Thijs L., Antikainen R., Bulpitt C.J. et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
- Celis H., Yodfat Y., Thijs L., Clement D., Cozic J., De Cort P. et al. Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur experience in general practice. *Fam Pract* 1996;13:138-43.
- Gong L., Zhang W., Zhu Y. et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;14(10):1237-45.
- Whelton P.K., He J., Appel L.J. et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-88.
- Kita T., Tokashiki M., Kitamura K. Long-Term Therapy with Nifedipine-CR Improves Arterio-Sclerosis Related Markers in Patients with Untreated Essential Hypertension. *The Open Hypertension Journal* 2008;1:1-6.
- Luft F.C., Fineberg N.S., Weinberger M.H. et al. Long-term effect of nifedipine and hydrochlorothiazide on blood pressure and sodium homeostasis at varying levels of salt intake in mildly hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1991;4:752-60.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7 (6) suppl 2:3-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008;7(6) приложение 2:3-32).
- Ruksin V.V., Grishin O.V. Osobennosti neotlozhnykh sostoyaniy, svyazannykh s povysheniem arterial'nogo davleniya, i differentsirovanny podkhod k okazaniyu skoroy meditsinskoj pomoshchi. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'* 2009;10(2):11-21. Russian (Руксин В.В., Гришин О.В. Особенности неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления, и дифференцированный подход к оказанию скорой медицинской помощи. *Скорая медицинская помощь* 2009;10(2):11-21).
- Banzet O., Colin J.N., Thibonnier M. et al. Acute antihypertensive effect and pharmacokinetics of a table preparation of nifedipine. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:145-50.
- Donnelly R., Elliott H.L., Meredith P.A. et al. Nifedipine: Individual responses and concentration-effect relationships. *Hypertension* 1988;12:443-49.
- Kleinbloesem C.H., van Brummelen P., van de Linde J.A. et al. Nifedipine: kinetics and dynamics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:742-49.
- Whelton P.K., He J., Appel L.J. et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-88.
- Anschütz M., Wonnemann M., Schug B. et al. Differences in bioavailability between 60 mg of nifedipine osmotic push-pull systems after fasted and fed administration. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010;48(2):158-70.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7). *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- Gauthier B., Trachtman H. Short-acting nifedipine [letter]. *Pediatr Nephrol* 1997;11(6):786-87.
- Lubsen J., Wagner G., Kirwan B.A. 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;23:641-48.

34. Elliott H.L., Meredith P.A. Preferential benefits of nifedipine GITS in systolic hypertension and in combination with RAS blockade: further analysis of the 'ACTION' database in patients with angina. *Journal of Human Hypertension* 2011;25:63–70. *Journal of Human Hypertension* 2011;65: 63–70.
35. 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* 2002;107:422–28.
36. Lüscher T.F., Pieper M., Tendera M., Vrolix M., Rutsch W. et al. A Randomized Placebo-controlled Study on the Effect of Nifedipine on Coronary Endothelial Function and Plaque Formation in Patients with Coronary Artery Disease: The ENCORE II Study. *Eur Heart J* 2009;30(13):1590–97.
37. Yui Y., Shinoda E., Kodama K. et al; Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases B (JMIC-B) Study Group. Nifedipine retard prevents hospitalization for angina pectoris better than angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive Japanese patients with previous myocardial infarction (JMIC-B substudy). *J Hypertens* 2007;25(10):2019–26.
38. Recommendations for a rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. A manual for the system of postgraduate and additional professional education of physicians. Moscow: RSCC; 2009. Russian (Секция Рациональной фармакотерапии ВНОК. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. М.: ВНОК; 2009).
39. Runikhina N.K., Bart B.Ya., Mikhaylova M.P. Hypertension in women older than 60 years and the effectiveness of its treatment of the calcium antagonist controlled release of nifedipine. *Klinicheskaya Farmakoterapiya* 2009;18(3):50–55. Russian (Рунихина Н.К., Барт Б.Я., Михайлова М.П. Артериальная гипертензия у женщин старше 60 лет и эффективность ее лечения антагонистом кальция с контролируемым высвобождением нифедипина. Клиническая Фармакотерапия 2009;18(3):50–55).
40. Statsenko M.E., Piliashova O.V., Paravaeva V.P. Clinical efficacy of the use of prolonged nifedipine in patients with arterial hypertension and chronic obstructive lung disease. *Kardiologiya* 2008;48(4):34–7. Russian (Стаценко М.Е., Пиляшова О.В., Паравеева В.П. Клиническая эффективность применения Кордафлекса РД у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология 2008;48:34–37).
41. Ignatova G.L., Chusova L.M., Gotovtseva G.E., Niskovskaya O.A., Guz' I.O. Experience in applying Cordaflex RD 40 mg in elderly patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2007;6(68):51–54. Russian (Игнатова Г.Л., Чусова Л.М., Готовцева Г.Е., Нисковская О.А., Гузь И.О. Опыт применения Кордафлекса РД 40 мг у пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких. РКЖ 2007;6(68):51–54).
42. Hansson L. et al. Effect of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755–62.
43. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007;25:1105–87.
44. Jamerson K. et al. Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–28.
45. Saito I., Saruta T. ADVANCE-Combi Study Group. Controlled release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the Adalat CR and Valsartan Cost-Effectiveness Combination (ADVANCE-Combi) study. *Hypertens Res* 2006;29:789–96.
46. Hasebe N., Kikuchi K. Controlled-release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension: the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *J Hypertens* 2005;23:445–53.
47. Epstein M. Recent landmark clinical trials: how do they modify the therapeutic paradigm? *Am J Hypertens* 2002;15:82S–84S.
48. Galie' N., Hooper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:2493–537.
49. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
50. Sitbon O., Humbert M., Jais X., Ios V., Hamid A.M., Provencher S., Garcia G., Parent F., Herve P., Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–11.
51. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smart D.J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD002252.
52. Caruso A., Ferrazzani S., De Carolis S. et al. The use of nifedipine as first-line hypotensive therapy in gestational hypertension. *Minerva Ginecol* 1994;46(5):279–84.
53. Brown M.A., Buddle M.L., Farrell T. et al. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(4):1046–50.
54. Bakris G. The effects of calcium antagonists on renal hemodynamics, urinary protein excretion, and glomerular morphology in diabetic states. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2(Suppl):21–9.
55. Manninen A. Nifedipin reduces thromboxane A2 production by platelets without changing aggregation in hypertensive pregnancy. *Pharmacol Toxicol* 1996;78(6):387–91.
56. Runikhina N.K., Bart B.Ya., Tkacheva O.N. Modern antihypertensive therapy in pregnancy: efficacy and safety of long-acting nifedipine (literature review and own data). *Farmateka* 2008; 14:49–56. Russian (Рунихина Н.К., Барт Б.Я., Ткачева О.Н. Современная антигипертензивная терапия у беременных: эффективность и безопасность пролонгированных форм нифедипина (Обзор литературы и собственные данные). Фарматека 2008; 14:49–56).
57. Mortimer P.S. Implications of the lymphatic system in CVI-associated edema. *Angiology* 2000; 51:3–7.
58. Weir M.R. Incidence of Pedal Edema Formation With Dihydropyridine Calcium Channel Blockers: Issues and Practical Significance. *J Clin Hypertens* 2003;5:330–5.
59. Makani H., Bangalore S., Romero J. et al. Effect of Renin-Angiotensin System Blockade on Calcium Channel Blocker-Associated Peripheral Edema. *The American Journal of Medicine* 2011;124:128–35.

Поступила 10.05.2011
Принята в печать 16.05.2011