

Нифедипин ГИТС в лечении больных стабильной стенокардией и сопутствующей ИБС артериальной гипертонией. Результаты "ACTION"

Шалаев С.В.

Областной кардиологический диспансер,
Кафедра кардиологии Тюменской медицинской академии, г. Тюмень

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, антагонисты кальция

Антагонисты кальция длительного действия в лечении стабильной стенокардии

Со времён известного мета-анализа С.Д. Furberg с соавт. [1] короткодействующие дигидропиридины не применяются для длительной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Если пульс-замедляющие антагонисты кальция, как правило, используются в качестве альтернативы бета-блокаторам в случаях непереносимости последних (в среднем около 15% больных ИБС), то длительнодействующие дигидропиридины, оптимально сочетаясь с бета-блокаторами, при необходимости позволяют существенно повысить эффективность противоишемического лечения стенокардии, улучшить контроль АД при сопутствующей артериальной гипертонии [2, 3, 4].

Противоишемическая эффективность нифедипина ГИТС в комплексной терапии больных стабильной стенокардией. Результаты исследования ACTION

Оценка безопасности и эффективности дигидропиридинового антагониста кальция длительного действия ОСМО-Адалата (нифедипин ГИТС 30-60 мг/день, Bayer HealthCare) в комплексной терапии больных стабильной стенокардией являлась основной целью ACTION - рандомизированного плацебо-контролируемого двойного-слепого проспективного исследования [5].

Шалаев Сергей Васильевич - д.м.н., профессор, начальник Областного кардиологического диспансера, зав. кафедрой кардиологии Тюменской государственной медицинской академии

Результаты исследования в целом довольно широко представлялись и обсуждались в печати, в том числе и на страницах данного журнала [6]. Тем не менее, представляется уместным напомнить его основные характеристики и результаты.

В исследование включали больных обоего пола с верифицированным диагнозом ИБС в возрасте 35 лет и старше, имевших, несмотря на проводимое лечение, клинические проявления стенокардии. Стабильное состояние больных в течение последнего месяца, удовлетворительная сократительная способность левого желудочка (фракция выброса не менее 40%), неприменение антагонистов кальция в течение 2-х предшествовавших недель, лечение липид-снижающими средствами, способность посещать амбулаторную клинику являлись основными критериями, определявшими включение больных в исследование ACTION. Критериями исключения были перенесенные в течение последних 3-х месяцев инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, а также хирургические вмешательства на сердце и сосудах, известная непереносимость дигидропиридиновых антагонистов кальция, сердечная недостаточность, клапанные поражения сердца, хронические лёгочные заболевания, некомпенсированный инсулинзависимый сахарный диабет, ортостатическая гипотензия, неконтролируемая артериальная гипертония с уровнем САД 200 мм рт. ст. и (или) ДАД 105 мм рт. ст. и выше, беременность, двукратное повышение уровня креатинина. В исследование также не включали больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, способными нарушить процессы всасывания и пассажа исследуемой лекарственной формы антагониста кальция.

Таблица 1. Характеристика больных ИБС при включении в исследование

Показатели	Нифедипин ГИТС (n=3825)	Плацебо (n=3840)
Мужчины, %	80	79
Средний возраст*, годы	64±9.3	63±9.3
Приступы стенокардии, %	93	92
Перенесённый инфаркт, %	52	50
Перенесённая реваскуляризация, %	44.7	44.8
Значимые стенозы при коронарной ангиографии, %	69	69
Артериальная гипертензия (АД >140/90 мм.рт.ст.), %	52	52
СД, %	15	14
Поражение периферических артерий, %	13	13
Средняя фракция выброса левого желудочка*, %	48±6.4	48±6.4

Примечание: * - средние значения с указанием стандартного отклонения

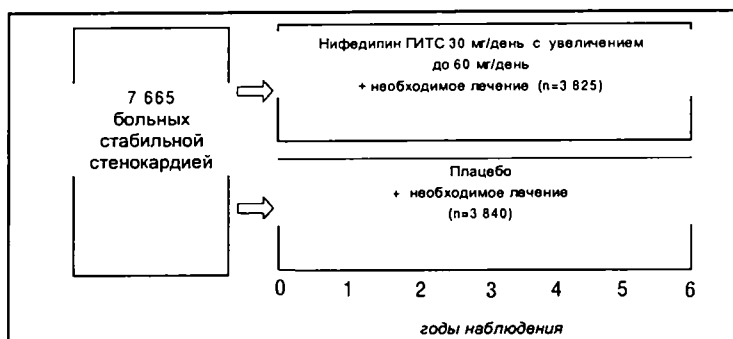


Рисунок 1. Протокол исследования ACTION

Всего было включено 7665 больных ИБС: 3825 - в группу нифедипина ГИТС, 3840 - в группу плацебо. Характеристика 2-х групп больных при включении в исследование отражена в табл. 1. Около 80% наблюдавшейся популяции были мужчины. Средний возраст составлял 63-64 года. Практически все больные (99%) перед включением в исследование получали оптимальное антиангинальное лечение, основанное на принципах доказательной терапии. В том числе 79% больных группы нифедипина ГИТС и 80% группы плацебо - бета-блокаторы. Около 40% больных в обеих группах пользовались нитратами для постоянного применения. Около 50% - принимали одновременно 2 антиангинальных средства. Аспирин получали 86% больных. Статины получали 63% больных группы нифедипина ГИТС и 62% - группы плацебо. Ингибиторы АПФ были назначены соответственно в 20% и 21% случаев. Обе группы больных не различались по основным клиническим характеристикам и проводимому лечению.

Следует обратить внимание, что, несмотря на проводившееся активное лечение, более 90% больных имели перед включением в исследо-

вание приступы стенокардии. 50-52% больных перенесли ранее инфаркт миокарда, около 45% - реваскуляризацию. Перед включением в исследование в 52% случаев уровень АД превышал 140/90 мм.рт.ст. 14-15% больных имели сопутствующий сахарный диабет, 13% - указания на поражение периферических артерий. Средняя фракция выброса левого желудочка в обеих группах составила 48%.

Протокол исследования отражён на рис. 1. Лечение нифедипином ГИТС начинали с однократного назначения 30 мг/день, в течение последующих 6-и недель дозу повышали до 60 мг/день. Исследуемым блокатором кальциевых каналов был нифедипин ГИТС ("Осмо-Адалат"®, Bayer HealthCare, Германия) - антагонист кальция дигидропиридинового ряда с контролируемым замедленным 24-часовым выведением нифедипина. Средняя длительность наблюдения составила 4.9±1.1 года.

Эффективность лечения оценивали по частоте развития первого из следующих событий - смерти от любой причины, инфаркта миокарда, рефрактерной стенокардии, новых случаев сердечной недостаточности, мозгового инсульта, а также реваскуляризации пери-

ферических артерий (комбинированная первичная конечная точка). О безопасности лечения судили по частоте развития смертей от любых причин, либо инфарктов миокарда, либо мозговых инсультов (комбинированный первичный критерий безопасности). В качестве вторичных оценочных критериев были использованы: 1) развитие любого сердечно-сосудистого события, 2) развитие смертей от любых причин, сердечно-сосудистых событий или проведение вмешательств на сосудах, включая коронарные, 3) развитие любого сосудистого события или вмешательства на сосудах.

Переносимость лечения в течение всего периода исследования была хорошей. В соответствии с протоколом через 6 недель лечения 88% больных достигли целевой дозы - 60 мг/день. У 16% больных при дальнейшем наблюдении суточная доза нифедипина ГИТС была уменьшена до 30 мг/день. Среди побочных эффектов, развивавшихся в процессе лечения, преобладали отёки нижних конечностей - у 139 больных основной группы и 20 больных контрольной группы, головная боль - соответственно у 43 и 20 больных. Среди больных, получавших нифедипин ГИТС, увеличения ЧСС по отношению к показателям контрольной группы в течение всего исследования практически не менялось и не превышало 1-го сокращения в минуту. Различия в уровнях достигнутого систолического и диастолического АД по отношению к контрольной группе в среднем составили соответственно 6 и 3 мм.рт.ст. ($p < 0,0001$). Число больных, имевших АД выше 140/90 мм.рт.ст., уменьшилось в основной группе с 52% до 35% к концу наблюдения; в контрольной группе практически не изменилось (52% и 47%).

Как отмечалось выше, безопасность проводимого лечения оценивали по кумулятивной частоте случаев смерти от любых причин, инсультов и инфарктов. Из данных, представленных на рис. 2, видно, что кривые "накопления" указанных случаев были практически идентичными в обеих группах больных, что свидетельствовало о безопасности длительного (многолетнего) лечения нифедипином ГИТС больных хронической ИБС.

Первичный критерий эффективности лечения был комбинированным и включал развитие первого из следующих событий - наступление смерти от любой причины, развитие нефатального инфаркта миокарда, инсульта (отвечавшего вышеперечисленным критериям), рефрактерной стенокардии, случаев сердечной недостаточности, проведение процедуры реваскуляризации периферических сосудов. Как видно из данных рис. 3, частота

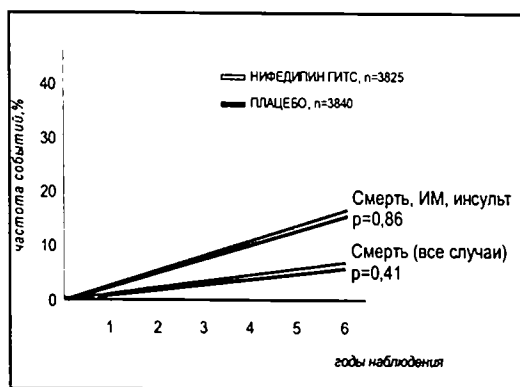


Рисунок 2. Безопасность применения нифедипина ГИТС в комплексной терапии стабильной стенокардии

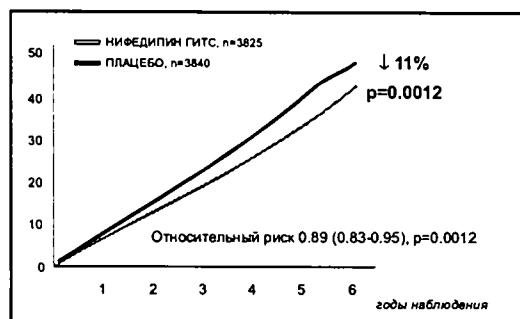


Рисунок 3. Частота смертей, сердечно-сосудистых событий, вмешательств на сосудах в 2-х группах больных стабильной стенокардией

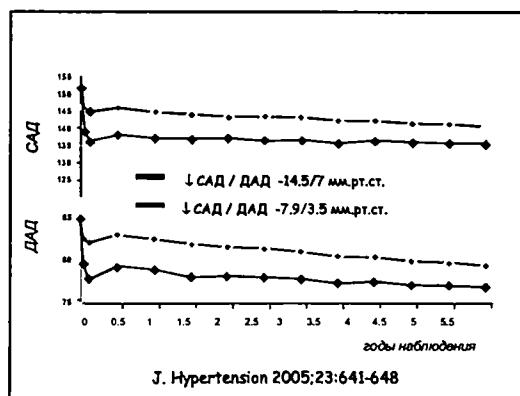


Рисунок 4. Изменения АД у больных артериальной гипертензией, получавших нифедипин ГИТС и плацебо

вышеуказанных событий была практически идентичной в обеих группах ($p=0.54$). Существенные различия между двумя группами были получены в отношении вторичных критериев эффективности. На рис. 3 отражена частота развития в двух группах больных ос-

Таблица 2. Основные сердечно-сосудистые события в 2-х группах больных стабильной стенокардией

События	Нифедипин ГИТС (n=3 825)	Плацебо (n=3 840)	ОР (95% ДИ)	P
Смерть от всех причин	1.64	1.53	1.07 (0.91-1.25)	0.41
Сердечно-сосудистая смерть	0.94	0.93	1.01 (0.82-1.24)	0.93
Инфаркт миокарда	1.46	1.39	1.04 (0.88-1.24)	0.62
Рефрактерная стенокардия	0.81	0.94	0.86 (0.69-1.07)	0.18
Новые случаи сердечной недостаточности	0.46	0.65	0.71 (0.54-0.94)	0.015
Инсульт	0.41	0.53	0.78 (0.58-1.05)	0.10
Реваскуляризация периферических сосудов	0.79	0.63	1.25 (0.98-1.59)	0.073
Коронарная ангиография	5.46	6.69	0.82 (0.75-0.90)	<0.0001
Чрезкожные коронарные вмешательства	2.15	2.34	0.92 (0.80-1.06)	0.25
Аортокоронарное шунтирование	1.62	2.06	0.79 (0.68-0.92)	0.0021

Примечание: ОР (95% ДИ) - относительный риск с указанием его изменений в пределах 95% доверительных интервалов. Частота сердечно-сосудистых событий представлена в случаях на 100 человеко-лет

новых сердечно-сосудистых событий и вмешательств на коронарных сосудах. Риск развития "комбинированного события" оказался на 11% меньшим в группе нифедипина ГИТС по отношению к группе, получавшей плацебо. Среди других вторичных критериев имелись достоверные отличия в пользу нифедипина ГИТС по частоте развития любого сосудистого события или вмешательства на сосудах - относительный риск 0.91 с отклонениями в пределах 95% доверительного интервала 0.83-0.99 ($p=0.027$). Частота любых сердечно-сосудистых событий между группами не различалась - относительный риск 0.94 (0.85-1.05, $p=0.26$).

Более детальный анализ основных сердечно-сосудистых событий в двух группах больных стабильной стенокардией представлен в табл. 2. Как видно из данных таблицы, существенных различий в частоте смертей от всех причин, сердечно-сосудистых смертей, инфарктов миокарда между двумя группами больных не было. Рефрактерная стенокардия, инсульты, выполнение чрезкожных вмешательств имели тенденцию к снижению в группе нифедипина ГИТС соответственно на 14%, 22%, 8% по отношению к больным, принимавшим плацебо (различия не достоверны). Улучшение контроля симптомов ишемии в группе нифедипина ГИТС

соотнеслось с высоко достоверным снижением потребности в проведении коронарной ангиографии (на 18%, $p<0.0001$), аортокоронарного шунтирования (на 21%, $p=0.0021$). Неожиданностью исследования ACTION оказалась высокая эффективность нифедипина ГИТС в предупреждении новых случаев сердечной недостаточности, риск развития которых снизился на 29% ($p=0.015$). Эффективность нифедипина ГИТС в отношении предупреждения сердечной недостаточности у больных ИБС, вероятно, была связана с его противоишемической активностью и более оптимальным контролем АД. Имелась тенденция к увеличению количества вмешательств на периферических сосудах, которую авторы связали с повышением "мобильности" больных вследствие улучшения симптомов ИБС.

Эффективность нифедипина ГИТС у больных стабильной стенокардией с сопутствующей артериальной гипертензией

Более половины больных ИБС (52%), включенных в исследование ACTION, имели сопутствующую артериальную гипертензию, исходный уровень АД среди которых составлял 151/85 мм.рт.ст. На фоне приёма нифедипина ГИТС средний уровень снижения систолического и диастолического АД (Рис. 4) составил

Первичный критерий	↓ 3%	↓ 13%
Рефрактерная стенокардия	↓ 14%	↓ 23%
Новые случаи сердечной недостаточности	↓ 29%	↓ 38%
Инсульт	↓ 22%	↓ 33%
Коронарная ангиография	↓ 18%	↓ 16%
Аортокоронарное шунтирование	↓ 21%	↓ 10%

Снижение риска статистически значимо

J. Hypertension 2005;23:641-648

Рисунок 5. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции больных ИБС и больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертонией

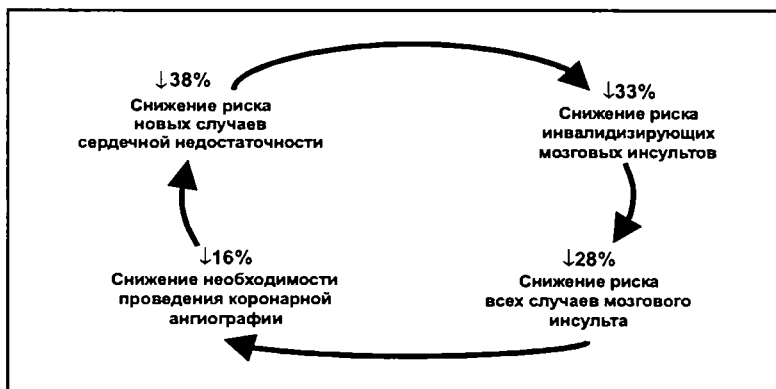


Рисунок 6. Снижение риска основных сердечно-сосудистых осложнений при применении нифедипина ГИТС у больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертонией

-14.5/-7 мм рт.ст. ($p < 0.001$). Среди больных, включенных в группу плацебо (вследствие назначения врачами других антигипертензивных средств - преимущественно бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента), также имелось снижение АД (-7.9/-3.5 мм.рт.ст.), хотя его выраженность уступала показателям, достигнутому в группе "активного вмешательства" (нифедипина ГИТС).

Положительные эффекты, наблюдавшиеся при добавлении нифедипина ГИТС к проводимому лечению больных со стабильным течением ИБС и сопутствующей артериальной гипертонией, ещё раз показали чрезвычайную важность достижения более оптимального контроля АД у больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертонией. В отличие от результатов исследования АСТОН в целом, анализ подгруппы больных с артериальной

гипертонией показал статистически значимое снижение риска первичного комбинированного критерия, включавшего, как указывалось, развитие смерти от любой причины, инфаркта миокарда, рефрактерной стенокардии, новых случаев сердечной недостаточности, мозгового инсульта, а также вмешательства на периферических артериях, в группе нифедипина ГИТС на 13% по отношению к плацебо. При этом результат имел высокую степень статистической значимости ($p=0.015$).

Таким образом, основной вывод из проведенного анализа заключается в том, что он подтвердил возможность существенного снижения риска неблагоприятных клинических исходов, ассоциирующихся с ИБС и артериальной гипертонией. Выявленные протективные эффекты нифедипина ГИТС были, безусловно, связаны как с его высокой анти-

гипертензивной, так и противоишемической активностью, доказанной способностью к "защите" сосудов (исследование INSIGHT). Как видно из данных, представленных на рис. 5, включение нифедипина ГИТС в комплексную терапию больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией ассоциировалось, в отличие от результатов, полученных на всей популяции больных ИБС, с достоверным снижением случаев рефрактерной стенокардии на 23%, случаев инвалидизирующих мозговых инсультов на 33% (относительный риск 0.67 с отклонениями в рамках 95% доверительного интервала от 0.47 до 0.96). Также достоверно на 38% (относительный риск 0.62, 0.43-0.90) снизился риск развития новых случаев сердечной недостаточности (на 29% в общей популяции), на 16% (относительный риск 0.84, 0.75-0.96) уменьшилась необходимость в проведении коронарной ангиографии (на 18% в общей популяции).

Заключение

Нифедипин ГИТС (Осмо-Адалат® Bayer HealthCare) показал полную безопасность и эффективность в условиях длительного многолетнего лечения больных хронической ИБС, не оказывая существенного отрицательного влияния на риск инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой и общей смертности. Включение нифедипина ГИТС в комплексную терапию стабильной стенокардии в соответствии с совершенно чёткими клиническими показаниями - при сохраняющихся приступах стенокардии, несмотря на адекватную ме-

дикаментозную терапию, сопровождалось статистически значимым предупреждением развития сердечно-сосудистых осложнений и продлением периода до их возникновения, снижая необходимость выполнения коронарной ангиографии, аортокоронарного шунтирования, предупреждая развитие новых случаев сердечной недостаточности и транзиторных ишемических атак. Имелись тенденции к снижению частоты интракоронарных вмешательств, случаев рефрактерной стенокардии.

ACTION убедительно подтвердило необходимость более тщательного контроля уровня АД у больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией. Именно среди больных стенокардией, имевших исходно уровень АД 140/90 мм.рт.ст. и выше, протек-тивные свойства нифедипина ГИТС проявились в максимальной степени (Рис. 6). Обладая выраженными противоишемическими, антигипертензивными и вазодилататорными свойствами, нифедипин ГИТС существенно и достоверно снизил в популяции больных ИБС и с сопутствующей артериальной гипертензией кумулятивный риск наступления смерти от любой причины, инфаркта миокарда, рефрактерной стенокардии, новых случаев сердечной недостаточности, мозгового инсульта, а также вмешательств на периферических артериях. Среди больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией было предупреждено больше случаев рефрактерной стенокардии, сердечной недостаточности, любых случаев нарушений мозгового кровообращения, чем в общей популяции больных ИБС без артериальной гипертензии.

Литература

1. 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.
2. Pepine C.J., Hadberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
3. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004 (приложение); 27.
4. Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2002 guidelines update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). 2002. Available at www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf.
5. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. et al. On behalf of the ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastro-intestinal therapeutic system) investigators. 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.
6. Шалаев С.В., Алманова Л.И. Нифедипин ГИТС. Безопасность и эффективность в комплексной терапии больных стабильной стенокардией. Результаты нового исследования ACTION. Уральский медицинский журнал 2004; 7: 2-6.
7. Lubsen J., Wagener G., Kirwan B.A. et al. on behalf of ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J. of Hypertension* 2005; 23: 641-8.