

# НИФЕДИПИН ГИТС. Безопасность и эффективность в комплексной терапии больных стабильной стенокардией. Результаты нового исследования АСТИОН

С.В. Шалаев, Л.И. Алманова

Филиал НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень

## Блокаторы кальциевых каналов в лечении стабильной стенокардии

Блокаторы кальциевых каналов уже давно широко используются в лечении больных ИБС. В то же время в современной фармако-терапии стенокардии их позиции уступают бета-блокаторам - препаратам, доказавшим способность существенного снижения как общей, так и сердечно-сосудистой смертности, в особенности среди больных, перенесших инфаркт миокарда. В этой связи бета-блокаторы при отсутствии противопоказаний рассматриваются как препараты первого выбора в лечении стенокардии. В соответствии с существующими рекомендациями по лечению стабильной стенокардии (1,2) антагонисты кальция обычно применяют при противопоказаниях, либо непереносимости бета-блокаторов, а также в дополнение к бета-блокаторам в случаях недостаточного противоишемического эффекта последних.

В исследовании INVEST верапамил длительного действия показал сопоставимое с бета-блокатором (атенололом) влияние на выживаемость и риск основных сердечно-сосудистых осложнений в условиях многолетнего наблюдения больных стабильной ИБС с удовлетворительной сократительной функцией левого желудочка, сочетающейся с артериальной гипертонией (3).

Со времён известного мета-анализа С.Д. Furberg с соавт. (4) короткодействующие дигидропиридины не применяются для длительной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Если пульс-замедляющие антагонисты кальция чаще используются в качестве альтернативы бета-блокаторам при непереносимости последних (около 15% больных ИБС), то длительнодействующие дигидропиридины, оптимально сочетаясь с бета-блокаторами, при

необходимости позволяют существенно повысить эффективность противоишемического лечения. В отличие от верапамила и дилтиазема дигидропиридиновые антагонисты кальция длительного действия (при необходимости) могут применяться в лечении больных ИБС, осложнённой сердечной недостаточностью. В то же время вопросы безопасности и эффективности длительнодействующих дигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении больных стабильной стенокардией, строго говоря, оставались до последнего времени открытыми.

## Характеристика исследования АСТИОН

Оценка безопасности и эффективности дигидропиридинового антагониста кальция длительного действия (нифедипин ГИТС 60 мг/день) в комплексной терапии больных стабильной стенокардией являлось основной целью АСТИОН - рандомизированного плацебо-контролируемого двойного-слепого проспективного исследования (5).

Исследуемым блокатором кальциевых каналов в исследовании АСТИОН был нифедипин ГИТС (Осмо-Адалат®, Байер АГ, Германия) - антагонист кальция дигидропиридинового ряда 2-го поколения, назначавшийся в дозах 30-60 мг/день однократно. Высвобождение активного вещества контролируется особой мембраной по осмотическому градиенту. "Плато" концентрации нифедипина в крови достигается через 6-12 часов; постоянная концентрация поддерживается в течение 24 часов. Биодоступность нифедипина ГИТС составляет 68-86% (6). Метаболизируется в кишечнике и печени до неактивных метаболитов, которые выводятся из организма преимущественно почками.

Включали больных обоего пола с верифицированным диагнозом ИБС в возрасте 35 лет и старше, имевших клинические проявления

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.

стенокардии. Стабильное состояние 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. 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 инсулин-зависимый сахарный диабет, ортостатическая гипотензия, неконтролируемая артериальная гипертензия 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.

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 таблице 1. Около 80% наблюдавшейся популяции были мужчины. Средний возраст составлял 63-64 года. Следует обратить внимание, что, несмотря на проводившееся лечение, более 90% больных имели перед включением в исследование 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%. Практически все больные (99%) перед включением в исследование получали антиангинальные средства. 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 не менее 62% больных в обеих группах. Ингибиторы АПФ были назначены около 20% больных. Обе группы больных не различались по основным клиническим характеристикам и проводимому лечению.

Протокол исследования отражён на рисунке 1. Лечение нифедипином ГИТС начинали с 30 мг/день, в течение последующих 6-и недель дозу повышали до 60 мг/день. Средняя длительность наблюдения составила 4.9±1.1 года.

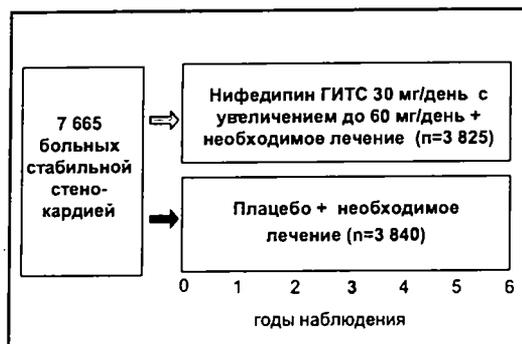
Эффективность лечения оценивали по частоте развития первого из следующих событий - смерти от любой причины, инфаркта миокарда, рефрактерной стенокардии, новых случаев сердечной недостаточности, мозгового инсульта, а также реваскуляризации периферических артерий (комбинированная первичная конечная точка). 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 вмешательства на сосудах, включая коронарные;

Рисунок 1. Протокол исследования ACTION



3) развитие любого сосудистого события или вмешательства на сосудах. Следует обратить внимание, что анализ результатов осуществлялся "по намерению лечить".

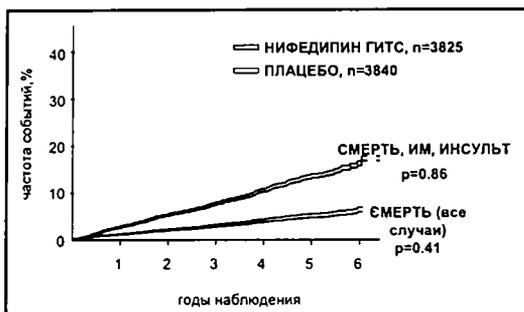
Под рефрактерной стенокардией понимали возобновление приступов стенокардии покоя на фоне проводимой терапии, стенокардию с потребностью во внутривенном введении нитроглицерина, либо в проведении коронарной ангиографии в течение недели от развития симптомов рефрактерной стенокардии. Новые случаи сердечной недостаточности диагностировали при развитии (усугублении) симптомов сердечной недостаточности с необходимостью изменения проводимой терапии или госпитализации при условии исключения некардиальных причин. Мозговой инсульт определяли как острое нарушение мозгового кровообращения с сохранением функциональных нарушений, либо смертью больного в течение последующих 30 дней. Под реваскуляризацией периферических сосудов понимали проведение любого хирургического вмешательства на некоронарных сосудах, включая ампутацию конечностей.

### Переносимость, гемодинамические эффекты нифедипина ГИТС

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 зарегистрированных побочных эффектов преобладали отеки нижних конечностей (у 139 больных основной группы и 20 - контрольной), головная боль (соответственно у 43 и 20 больных).

Среди больных, получавших нифедипин ГИТС, увеличение ЧСС по отношению к показателям контрольной группы в течение всего

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



исследования 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. 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%).

### Безопасность нифедипина ГИТС в комплексной терапии стабильной стенокардии

Оценка безопасности нифедипина ГИТС в комплексной терапии больных стенокардией являлась, пожалуй, важнейшей из целей ACTION. Как уже отмечалось, безопасность проводимого лечения оценивали по кумулятивной частоте случаев смерти от любых причин, инсультов и инфарктов. Из данных, представленных на рисунке 2, видно, что кривые "накопления" указанных случаев были практически идентичными в обеих группах, что свидетельствовало о безопасности длительного (многолетнего) лечения нифедипином ГИТС больных хронической ИБС.

### Эффективность нифедипина ГИТС в комплексной терапии стабильной стенокардии

Как указывалось выше, первичный критерий эффективности 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 рисунка 3, частота вышеуказанных событий была практически идентичной в обеих группах ( $p=0.54$ ). В то же

время анализ подгруппы больных с исходным АД 140/90 мм.рт.ст. (рисунок 4) показал статистически значимое снижение риска развития первичного комбинированного критерия в группе нифедипина ГИТС на 13% по отношению к плацебо ( $p=0.015$ ).

Существенные различия между двумя группами были получены в отношении вторичных критериев эффективности. На рисунке 5 отражена частота развития в двух группах больных основных 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 таблице 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 чревокожных 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 соотносилось с 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, был связан 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.

Рисунок 3. Частота смертей, инфарктов, инсультов, рефрактерной стенокардии, сердечной недостаточности, реваскуляризации периферических сосудов в 2-х группах больных стабильной стенокардией

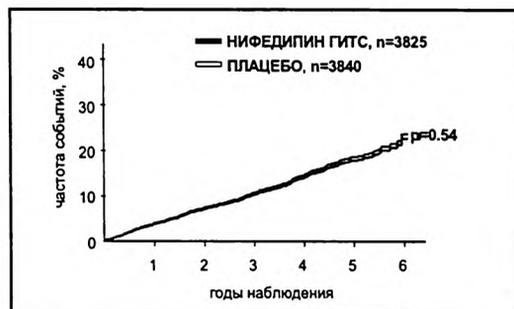


Рисунок 4. Эффективность нифедипина ГИТС в популяции больных ИБС с исходным уровнем САД  $\geq 140$  мм.рт.ст. и (или) ДАД  $\geq 90$  мм.рт.ст.

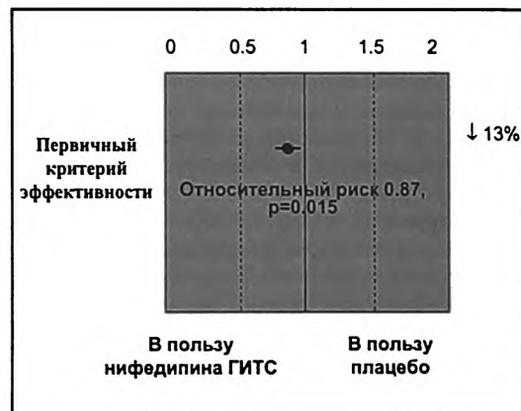


Рисунок 5. Частота смертей, сердечно-сосудистых событий, вмешательств на сосудах в 2-х группах больных стабильной стенокардией.

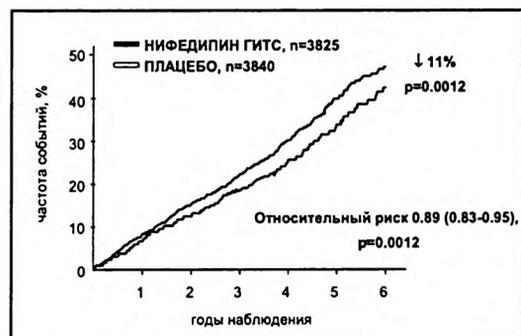


Таблица 2. Основные сердечно-сосудистые события в 2-х группах больных стабильной стенокардией

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

## Заключение

Нифедипин ГИТС показал полную безопасность в условиях длительного многолетнего лечения больных хронической ИБС, не оказывая существенного влияния на риск инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой и общей смертности.

Включение нифедипина ГИТС в комплексную терапию стабильной стенокардии сопровождалось статистически значимым снижением необходимости выполнения коронарной ангиографии, аортокоронарного шунтирования. Имелись тенденции к снижению частоты ин-

ракоронарных вмешательств, случаев рефрактерной стенокардии. ACTION убедительно подтвердило необходимость более тщательного контроля уровня АД у больных ИБС. Именно среди больных стенокардией, имевших исходно уровень АД 140/90 мм.рт.ст. и выше, был получен наиболее выраженный протективный эффект нифедипина ГИТС. Вследствие выраженных противоишемических и антигипертензивных свойств нифедипин ГИТС существенно снизил риск развития новых случаев сердечной недостаточности в популяции больных хронической ИБС.

## Литература

1. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004 (приложение); 27 С.
2. 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](http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf).
3. 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;290:2805-2816.
4. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995;92:1326-1331.
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 gastrointestinal 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;364:849-857.
6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2004: 744-746.