

Є.П. Свіщенко
 О.П. Вікторов
 А.К. Галицька
 Т.В. Семикопна
 О.В. Кашуба

ОЦІНКА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ДІЇ РІДКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НІФЕДИПІНУ

Інститут кардіології, Київ

Ключові слова: антагоністи кальцію, ніфедипін, рідка фармацевтична форма, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця.

Резюме. На основі визначення динаміки розвитку антигіпертензивної дії рідкої лікарської форми ніфедипіну — препарату ФАРМАДИПІН (2% розчин ніфедипіну для внутрішнього застосування) виробництва ВАТ «Фармак» — отримано результати, які свідчать про ефективність застосування ФАРМАДИПІНУ в комплексному лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією. Встановлено, що зниження артеріального тиску починається на 7–10-й хвилині й триває протягом 2–3 год. Отримані результати дозволяють внести доповнення до інструкції з медичного застосування цього лікарського засобу.

ВСТУП

До сьогодні антагоністи кальцію активно використовуються в лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ). Похідні дигідропіридину є однією з найбільш значущих груп серед антагоністів кальцію. Вони розрізняються за хімічною будовою та клініко-фармакологічними характеристиками. Останнє має суттєвий вплив на вирішення питань стратегії і тактики фармакотерапії антагоністами кальцію (Белоусов Ю.Б. і соавт., 1997; Оганов Р.Г., 1997; Свищенко Е.П., Коваленко В.Н., 2001). Відомо, що ніфедипін блокує потенціал-залежні кальцієві канали і порушує надходження іонів кальцію у гладком'язові клітини артеріальних судин. Препарат знижує загальний периферійний опір, тонус периферійних артерій і артеріальний тиск (АТ), при внутрішньому прийомі швидко всмоктується, максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 30–60 хв.

В останнє десятиріччя проблема вибору цих лікарських засобів (ЛЗ) (особливо дигідропіридинового ряду) при лікуванні пацієнтів з АГ та хронічною ішемічною хворобою серця (ХІХС) стала предметом дискусії. Разом з тим, можливість застосування зазначених ЛЗ за наявності їх високої біодоступності для лікування неускладнених гіпертонічних кризів з метою досягнення швидкого антигіпертензивного ефекту, на наш погляд, є обгрунтованою. До числа перспективних ЛЗ слід віднести рідку лікарську форму ніфедипіну — препарат ФАРМАДИПІН.

У зв'язку із викладеним вище предметом даного дослідження є вітчизняний препарат ФАРМАДИПІН — ніфедипін — 2,6-диметил-4(2-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти диметилловий ефір (2% розчин для внутрішнього застосування) виробництва ВАТ «Фармак». Основною метою даного дослідження стало динамічне дослідження дозового режиму антигіпертензивної дії препарату ФАРМА-

ДИПІН з метою обгрунтування оптимального дозового режиму.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами проведено визначення динаміки розвитку антигіпертензивної дії препарату ФАРМАДИПІН у хворих на АГ шляхом проведення моніторингу АТ. На першому етапі 141 хворому проводили моніторингування в амбулаторних умовах (в поліклініці Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України), під час якого визначали: початок зниження АТ, максимальне зниження АТ і тривалість антигіпертензивного ефекту. Середній вік обстежуваних становив $58,1 \pm 10,1$ року, в групі переважали жінки (82).

Наступним етапом дослідження було визначення динаміки розвитку антигіпертензивної дії препарату ФАРМАДИПІН у 38 хворих з АГ II стадії (чоловіків — 26, жінок — 12; середній вік — $57,5 \pm 9,6$ року) шляхом проведення моніторингування АТ в умовах стаціонару.

ФАРМАДИПІН призначали одноразово по 5–10 крапель 20 хворим на фоні базисної терапії (інгібітори АПФ і блокатори β -адренорецепторів), а також 18 пацієнтам з нелікованою АГ по 10–20 крапель одноразово.

Ефективність проведеного лікування оцінювали за такими критеріями:

- 1) ступінь зменшення вираженості основних клінічних проявів захворювання (суб'єктивні та об'єктивні дані);
- 2) динаміка АТ;
- 3) динаміка ЕКГ- та ехоКГ-показників.

Пацієнтів спостерігали протягом 7 днів і всі дослідження (загальноклінічні, біохімічні, ЕКГ та ехоКГ) проводили до і після лікування.

Обробку статистичних даних проводили за С.М. Лапачем та співавторами (2000) з використанням критерію Стьюдента (рівень достовірності $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження було встановлено, що зниження АТ у обстежених починається на 7–10-й хвилині і триває протягом 2–3 год. Оскільки біодоступність розчину ФАРМАДИПІНУ, який починає всмоктуватися в ротовій порожнині при пероральному прийомі, очевидно, перевищує біодоступність ніфедипіну у формі таблеток, вірогідно, саме цим зумовлений більш ранній прояв антигіпертензивного ефекту. Останнє стало підставою до його призначення з метою досягнення швидкої корекції АТ.

Аналізуючи результати другого етапу дослідження (рис. 1), слід відзначити, що на 7–10-й хвилині спостерігалось зниження систолічного АТ (САТ) із $200,2 \pm 10,1$ до $157,5 \pm 9,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), максимальне зниження САТ відзначалося на 65-й хвилині (з $200 \pm 10,1$ до $115,5 \pm 7,4$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Максимальне зниження діастолічного АТ (ДАТ)

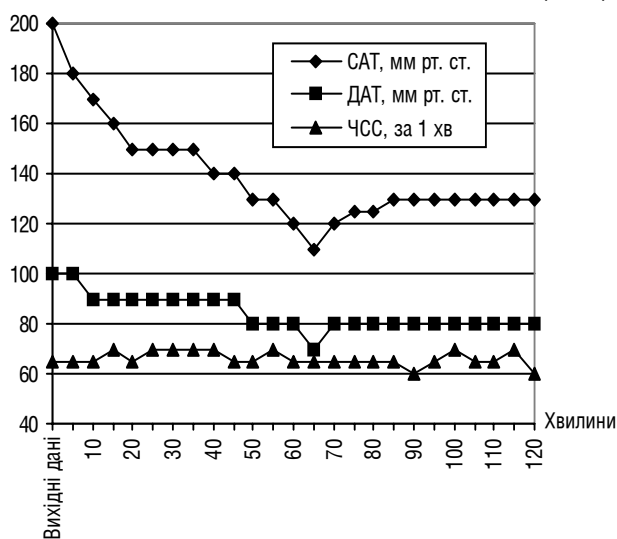


Рис. 1. Динаміка змін показників АТ після прийому ФАРМАДИПІНУ у пацієнтів з АГ (перорально краплинно) на фоні базисної антигіпертензивної терапії

відзначалося на 60–70-й хвилині з $100 \pm 5,1$ до $77,7 \pm 4,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Знижений рівень САТ і ДАТ зберігався протягом 3–8 год. САТ становив $200,2 \pm 10,1$ — $138,8 \pm 3,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАТ — $100 \pm 5,1$ — $83,5 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Слід зазначити особливості динаміки АТ після застосування ФАРМАДИПІНУ у хворих з нелікованою АГ: вихідні значення САТ і ДАТ були істотно вищими і становили $220,8 \pm 8,5$ та $112,8 \pm 7,5$ мм рт. ст. відповідно. Динаміка САТ була менш вираженою, проте тенденція зберігалася — на 6–7-й хвилині САТ знижувався з $220,8 \pm 8,5$ до $160,5 \pm 6,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (рис. 2).

У хворих з нелікованою АГ відзначалися високі показники ДАТ, резистентні до антигіпертензивної терапії, а з 60-ї до 95-ї хвилини реєстрували більш високі значення САТ, ніж у хворих, які отримували базисне лікування, що свідчить про перевагу поєднаного призначення базисної терапії та ФАРМАДИПІНУ.

За даними добового моніторингу АТ відзначено ефективність застосування препарату ФАРМАДИПІН у комплексному лікуванні хворих з АГ.

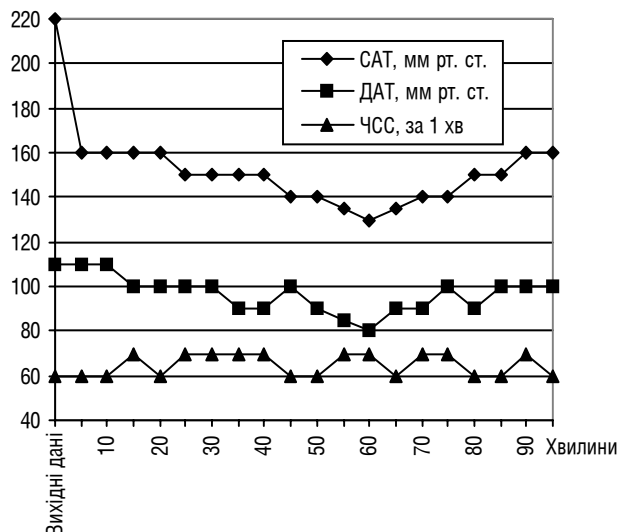


Рис. 2. Динаміка змін показників АТ після прийому ФАРМАДИПІНУ у пацієнтів з нелікованою АГ

Відомо, що похідні дигідропіридину, зокрема ніфедипін, можуть спричинювати як кардіальні, так і екстракардіальні побічні реакції. Однак спектр очікуваних побічних реакцій відносно низький. Результати наших досліджень свідчать, що у хворих, наприклад, частіше відзначали короткочасну тахікардію на фоні одноразового застосування препарату. Взагалі, у досліджуваних хворих побічні ефекти проявилися певними симптомами (таблиця).

Практично всі вони відносилися до очікуваних і не вимагали відміни препарату.

ВИСНОВКИ

На підставі проведених клінічних досліджень вважаємо за доцільне рекомендувати внести зміни та доповнення в інструкцію з ме-

Таблиця
Побічні ефекти ФАРМАДИПІНУ

Побічний ефект	Кількість хворих
Почервоніння обличчя	21
Головний біль	5
Тахікардія	15
Свербіж шкіри	10

дичного застосування препарату ФАРМАДИПІН (2% розчин ніфедипіну для внутрішнього застосування) такого змісту: «Може застосовуватися з метою лікування хворих на артеріальну гіпертензію для профілактики і лікування гіпертонічних кризів. Разова доза для дорослих хворих становить 10 крапель (містять 10 мг ніфедипіну). Дозовий режим може варіювати індивідуально. Гіпотензивний ефект розвивається через 30–40 хв. При раптовому підвищенні АТ: до 180/100–190/110 мм рт. ст. разова доза може становить 5–10 крапель; 190/100–220/110 мм рт. ст. — 10–20 крапель з урахуванням індивідуальних змін показників артеріального тиску у хворого».

Визначене уточнення до дозового режиму препарату надає можливість більш ефективно застосовувати ФАРМАДИПІН у хворих з різними неускладненими формами кардіоваскулярних порушень.

ЛІТЕРАТУРА

- Белюсов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.И. (1997) Клиническая фармакология и фармакотерапия. Универсум Паблишинг, Москва, 530 с.
- Лапач С.М., Чубенко А.В., Бабич П.Н. (2000) Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Морион, Киев, 320 с.
- Оганов Р.Г. (ред.) (1997) Борьба с артериальной гипертензией. Доклад Комитета экспертов ВОЗ. Москва.
- Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. (2001) Артериальная гипертензия. Морион, Киев, 528 с.

ОЦЕНКА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ЖИДКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НИФЕДИПИНА

Е.П. Свищенко, А.П. Викторов,
А.К. Галицкая, Т.В. Семикопная,
А.В. Кашуба

Резюме. На основании определения динамики развития антигипертензивного действия жидкой лекарственной формы нифедипина — препарата ФАРМАДИПИН (2% раствор нифедипина для внутреннего применения) производства ОАО «Фармак» — получены результаты, свидетельствующие об эффективности применения ФАРМАДИПИНА в комплексном лечении больных с артериальной гипертензией. Установлено, что снижение артериального давления начинается на 7–10-й минуте и длится в течение 2–3 час. Полученные результаты позволяют внести дополнения в инструкцию по медицинскому применению указанного лечебного средства.

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

ESTIMATION OF ANTIHYPERTENSIVE ACTION OF THE LIQUID NIFEDIPINE

Е.П. Svischenko, О.П. Viktorov,
А.К. Galyts'ka, Т.В. Semykopna,
О.В. Kashuba

Summary. The dynamics of antihypertensive effect of fluid nifedipine — the preparation FARMADIPINE (2% solution of nifedipine for internal use) of the «Farmak» company was estimated. Obtained results testify efficacy of FARMADIPINE application in the complex treatment of patients with arterial hypertension. It was established that blood pressure lowering begins on 7–10 min and lasts during 2–3 hours. Results obtained allow to make addition to the instruction on medical using of preparation.

Key words: calcium antagonists, nifedipine, fluid (liquid) pharmaceutical form, arterial hypertension, ischemic heart disease.

Адреса для листування:

Коваленко Володимир Миколайович
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска
АМН України

РЕФЕРАТИВНА

Исследование смертности от системной красной волчанки. Результаты одного центра. Улучшение выживаемости в течение 24 лет

Urowitz M.B., Gladman D.D., Abu-Shakra M., Farewell V.T. (1997) Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. *J. Rheumatol.*, 6: 1061–1065.

На протяжении 1970–1994 гг. исследовали смертность среди 720 больных системной красной волчанкой (СКВ), в том числе у 624 женщин; возраст больных — 3–84 года. Показатели смертности среди больных СКВ были в 10,1 раза выше, чем в остальной популяции, — в 1970–1977 гг., в 4,8 раза выше — в 1978–1985 гг., в 3,3 раза выше — в настоящий период. Больные были разделены на 3 группы. У больных 1-й группы показатели смертности снижались во время всех трех периодов исследования, у больных 2-й группы — снижение отмечено во второй период, 3-й группы — в третий период исследования. Снижение смертности снижались СКВ обусловлено с улучшением состояния здоровья всего населения, а также улучшенными методами лечения СКВ. Факторами риска у больных СКВ являются поражения почек, в том числе нефрит, васкулит, заболевания легких, тромбоцитопения, артериальная гипертензия, атеросклероз, гиперлипидемия, курение.

ІНФОРМАЦІЯ

Не-ГКГС гены детерминируют развитие волчаночного нефрита у мышей линий, идентичных по H-2

Sutmuller M., Ekstijn G.L., Ouellette S., De Heer E., Buijn J.A. (1996) Non-MHC genes determine the development of lupus nephritis in H-2 identical mouse strains. *Clin. Exp. Immunol.*, 2: 265–272.

Волчаночный нефрит воспроизводили в процессе развития реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) при введении лимфоцитов родительской линии (DBA/2, BALB/c, BALB.D2 и C57BL/10.D2; все — H-2) гибридам F1 мышей этих линий и C57BL/10 (H-2). В процессе развития РТПХ появляются аутоантитела различной специфичности, отложение иммунных комплексов (ИК) в почечных клубочках, развитие альбуминурии и гломерулосклероза. Мыши разных линий, идентичных по H-2, отличаются сроками развития и интенсивностью указанных проявлений патологии почек. Аутоантитела к мембранам почечных клубочков, линейное отложение ИК и последующие проявления гломерулонефрита и гломерулосклероза в полной мере проявляются только у мышей линии DBA/2 и особенно — C57BL/10.D2.

Таким образом, в реализации процессов, приводящих к аутоиммунному поражению почек, важную роль играют слабые (не-ГКГС) гены гистосовместимости.