

## АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ДІЯ ПРЕПАРАТУ “ФОРИДОН” (ГЕЛЬ) ВИРОБНИЦТВА ЗАТ НВЦ “БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ”

*O.O.Tарасенко*

Національний фармацевтичний університет

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія; антагоністи кальцію; форидон

Препарати на гелевій основі широко застосовуються в медичній практиці за кордоном. Гелева основа володіє підвищеною біодоступністю і може бути використана для введення лікарських речовин як місцевої, так і системної дії. Форидон — перший в Україні антагоніст кальцію для трансдермального введення діючої речовини в системний кровообіг. У проведенню дослідження вивчено антигіпертензивну дію різних лікарських форм антагоністу кальцію дигідропіридинового ряду форидону: гель і таблеток при лікуванні хворих на есенціальну гіпертензію. Під наглядом перебувало 80 хворих обох статей. Антигіпертензивну дію лікарських форм оцінювали за допомогою випадкових вимірювань, а також добового моніторування артеріального тиску. Було встановлено, що за даними “офісних” вимірювань артеріального тиску досліджувані препарати чинять однаковий антигіпертензивний ефект. Результати добового моніторування артеріального тиску показали, що форидон (гель) при монотерапії протягом 3 тижнів більш ефективно та рівномірно знижує артеріальний тиск на протязі доби у порівнянні з таблетками форидону. Крім того, гель форидону виявився здатним нормалізувати порушений добовий профіль артеріального тиску.

**В** Україні артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найактуальніших медичних проблем. Це пов’язане з тим, що АГ характеризується широкою розповсюдженістю і в той же час відсутністю адекватного контролю в масштабі популяції. Триває підвищення артеріального тиску (АТ) призводить до ураження органів-мішеней і розвитку серцево-судинних ускладнень (серцевої недостатності, інфаркту міокарда, мозкових інсультів, ниркової недостатності), смертність населення від яких сьогодні є найбільшою в Україні. Згідно з даними за 2003 р. у нашій країні смертність від серцево-судинних захворювань складає 64% серед усіх випадків смерті [6, 7].

Оскільки лікування артеріальної гіпертензії пов’язане з тривалим застосуванням лікарських препаратів, останні повинні ефективно знижувати АТ, не змінюючи гуморальних реакцій, і поліпшувати якість життя пацієнтів. Серед пре-

паратів першого ряду для лікування АГ основне місце займають антагоністи кальцію (АК) групи дигідропіридінів [1, 4, 5, 6, 13]. Дискусія з приводу безпеки застосування блокаторів кальцієвих каналів, зокрема ніфедипіну, при лікуванні артеріальної гіпертензії і ішемічної хвороби серця, що почалася в 1995 р., привела у теперішній час до розуміння того, що віддалені результати лікування залежать від використовуваної лікарської форми препарату [9-12, 15, 16].

Короткодіючі форми ніфедипіну, призначувані у великих дозах, підвищують ризик несприятливих наслідків [16, 14]. Це може бути пов’язане з варіабельністю рівня АТ протягом доби і підвищеним активності симпато-адреналової і, можливо, ренінангіотензинової системи [10, 13]. На противагу цьому проведені дослідження показали, що тривалодіючі форми ніфедипіну значно знижують частоту несприятливих наслідків у порівнянні з плацебо

[12] і за віддаленими результатами лікування не відрізняються від β-блокаторів і діуретиків [14]. На відміну від короткодіючих форм ніфедипін тривалої дії знижує варіабельність АТ і не має стимулюючої нейрогуморальної дії [2, 8, 10]. Таким чином, пролонгування дії АК дигідропіридінового ряду є одним зі шляхів підвищення їх ефективності і зниження випадків побічної дії.

Нами вивчалися препарати “Форидон” (гель) та “Форидон” (таблетки по 10 мг) виробництва ЗАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ” — антагоніст кальцію в м’якій лікарській формі з повільним вивільненням діючої речовини ріодипіну. Метою дослідження було порівняльне вивчення антигіпертензивної дії різних лікарських форм антагоністу кальцію дигідропіридінового ряду форидону: гель і таблеток при лікуванні хворих на есенціальну гіпертензію.

### Матеріали та методи

У дослідження було включено 80 (62 чоловіки і 18 жінок) хворих з м’якою і помірною АГ, які

**О.О.Тарасенко** — асистент кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

**Загальна характеристика пацієнтів (n=80)**

Показники	Групи пацієнтів	
	1 група	2 група
Вік (роки)	50,9±6,6	50,6±3,8
Стать (чоловіки/жінки)	21/9	19/11
Тривалість АГ (роки)	9,18±1,64	8,5±1,28
Рівень САТ під час госпіталізації (мм рт. ст.)	154,55±6,1	153,56±2,42
Рівень ДАТ під час госпіталізації (мм рт. ст.)	93,12±8,2	93,62±1,51

Примітка: p>0,05 при міжгруповому аналізі

знаходились на стаціонарному лікуванні. Критеріями включення служили вік від 35 до 65 років, тривалість АГ більша 5-7 років, підписана інформована згода на участь у дослідженні. Усі хворі були обстежені згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2004). Симптоматичний генез АГ було виключено в усіх хворих і встановлено діагноз “есенціальна гіпертензія”. Критеріями виключення були симптоматична АГ; важкі супутні захворювання; перенесені інсульт чи інфаркт міокарда; гемодинамічно значимі порушення ритму серця; серцева недостатність більше I функціонального класу; попередня тривала терапія (довше 3 міс.) антигоністами кальцію; непереносимість антигоністів кальцію дигідропіридинового ряду. За результатами рандомізації були сформовані 2 групи по 40 хворих у кожній. У 1 групі призначався форидон (гель) по 250-500 мг на прийом 2 рази на добу; у 2 групі — таблетки форидону у дозі 20-40 мг

3 рази на добу — у залежності від прояву терапевтичного ефекту.

Групи були порівняні за статтю, віком, “офісними” показниками АТ, тривалістю анамнезу АГ (табл. 1).

Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводилося до початку дослідження в першу добу вживання препаратів, а також через 3 тижні терапії за загальноприйнятою методикою (Ж.Д.Кобалава, 1997; J.A.Staessen, 1995). Моніторування АТ проводили за допомогою амбулаторної системи моніторингу АТ ABPM-02 (“Meditech”, Угорщина). Протягом доби кожні 15 хв у день (з 6.00 до 23.00) і кожні 30 хв уночі (з 23.00 до 6.00) вимірювали систолічний артеріальний тиск (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) хворих. Аналізували такі параметри: середньодобовий систолічний і діастолічний артеріальний тиск (САТдоб, ДАТдоб), середній денний систолічний і діастолічний артеріальний тиск (САТд, ДАТд), середній нічний систоліч-

ний і діастолічний артеріальний тиск (САТн, ДАТн), середньодобову варіабельність САТ і ДАТ, (ВАР САТдоб, ВАР ДАТдоб), варіабельність САТ і ДАТ за день (ВАР САТд, ВАР ДАТд), за ніч (ВАР САТн, ВАР ДАТн); добовий індекс для САТ. Варіабельність АТ на протязі доби оцінювали по середньому квадратичному відхиленню від середніх значень АТ. Навантаження тиском оцінювали за індексом часу (ІЧ), який визначали як процент вимірювань АТ, під час котрих реєструвались підвищені значення АТ.

Обробка результатів ДМАТ проводилась на персональному комп’ютері за допомогою спеціальної програми (PCDI). Статистична обробка результатів виконувалась за допомогою статистичного пакету програм STATLAND 1.2. Використовувались стандартні методи статистичного аналізу.

### Результати та їх обговорення

За даними “офісних” вимірювань АТ форидон (гель) і таблетки форидону чинили однакову дію на гемодинамічні показники пацієнтів з АГ, достовірно їх поліпшуючи. Винятком була лише частота серцевих скорочень (ЧСС), яка достовірно підвищувалась при прийомі таблеток форидону і залишалася незмінною при лікуванні форидоном у вигляді гелю.

У групі хворих, які отримували м’яку форму форидону, при “офісному” вимірюванні на кінець дослідження цільового рівня АТ досягли 26 (86,6%) пацієнтів. У

Таблиця 2

### Динаміка гемодинамічних показників у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при лікуванні досліджуваними препаратами (за даними “офісних” вимірювань), n=80

Показники	Форидон (гель)		Таблетки форидону	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
САТ, мм рт. ст.	175,4±12,6	135,4±11,2*	177,6±10,1	144,8±10,4*
ДАТ, мм рт. ст.	112,4±5,5	84,3±6,2**	108,6±4,4	82,6±6,1**
Середній АТ, мм рт. ст.	145,9±7,8	105,8±6,3**	144,1±7,5	115,7±10,1*
ЧСС, уд./хв	68,6±2,6	70,7±3,6	66,4±3,1	83,5±4,2**

Примітки:

- 1) \* — p<0,05 порівняно з рівнем при госпіталізації;
- 2) \*\* — p<0,001 порівняно з рівнем при госпіталізації.

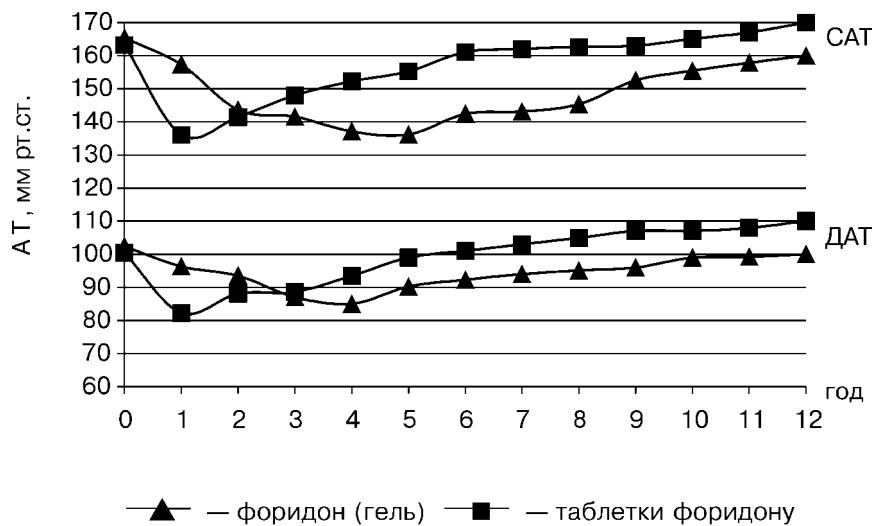


Рис. 1. Динаміка показників САТ і ДАТ після однократного прийому гелю і таблеток форидону

цілому по групі порівняно з вихідними даними САТ знизився на 28,8% ( $p<0,05$ ), а ДАТ — на 25% ( $p<0,01$ ).

У результаті прийому таблеток форидону зниження АТ до цільового рівня при “офісному” вимірюванні було досягнено у 16 (53,3%) хворих. Порівняно з вихідними даними в цій групі пацієнтів цифри САТ знизились на 18,5% ( $p<0,05$ ), ДАТ — на 23% ( $p<0,01$ ).

Таким чином, лікування форидоном (гелем) сприяло найбільш виразному зниженню АТ за даними випадкових вимірювань. Однак при міжгруповому аналізі істотної різниці в потужності впливу на САТ і ДАТ досліджуваних препаратів виявлено не було ( $p>0,05$ ).

Однократні “випадкові” вимірювання АТ дозволяють отримати окремі значення тиску, завдяки яким не можна охарактеризувати 24-годинний профіль АТ. Тому вивчення антигіпертензивної дії різних лікарських форм АК проводили також за допомогою ДМАТ.

Результати проведеного ДМАТ показали, що в першу добу прийом усіх досліджуваних препаратів приводив до зниження САТдоб і ДАТдоб, однак час досягнення максимальних значень цих показників і тривалість збереження досягнутого рівня АТ були різними. Після прийому таблеток форидону зниження САТ в середньому досягало максимуму на 60-й хв, і

було статистично значимим ( $p<0,05$ ) вже на 30-й хв. Однак до 6-ої год з початку прийому препарату рівень АТ статистично не відрізнявся від вихідного. Прийом наступної дози таблеток форидону приводив до аналогічних змін АТ з часом. Таким чином, під впливом таблеток форидону рівень АТ на протязі доби мав значні коливання.

Статистично достовірне зниження САТ після прийому форидону (гелю) було визначено на 60-й хв, воно досягало максимуму до 3-4-ої год і зберігалося протягом 6 год. Потім рівень АТ поступово збільшувався і до 12-ої год з початку прийому вірогідно не відрізнявся від вихідного. При застосуванні гелю були відсутні різкі коливання АТ на протязі доби з достатнім контролем його в нічні години.

Отримані дані цілком підтверджуються проведеними дослідженнями фармакокінетики форидону (гелю) [3]. Розходження в часі початку і закінчення гіпотензивного ефекту між таблетками та гелем форидону були статистично значимі ( $p<0,001$ ).

Показник ДАТ мало коливався і повторював зміни показника САТ (рис. 1).

Після прийому кожного з двох досліджуваних препаратів по мірі зниження АТ розвивалося компенсаторне збільшення частоти серцевих скорочень. Після прийому форидону (гелю) цей процес був розтягнутим у часі на кілька годин без достовірного збільшення ЧСС. Після прийому форидону в таблетках ЧСС вірогідно збільшувалася вже протягом першої години і супроводжувалася на піку концентрації побічними ефектами у вигляді відчуття серцебиття у  $52,1\pm0,4\%$  пацієнтів (рис. 2).

За даними ДМАТ нами відзначено достовірне зниження середніх значень САТ і ДАТ за добу, у періоди неспання і сну наприкінці дослідження в 1 групі хворих. Показники ДАТдоб і ДАТн у 2 групі не мали статистично значимого зниження.

Курсова терапія м'якою формою форидону привела до зни-

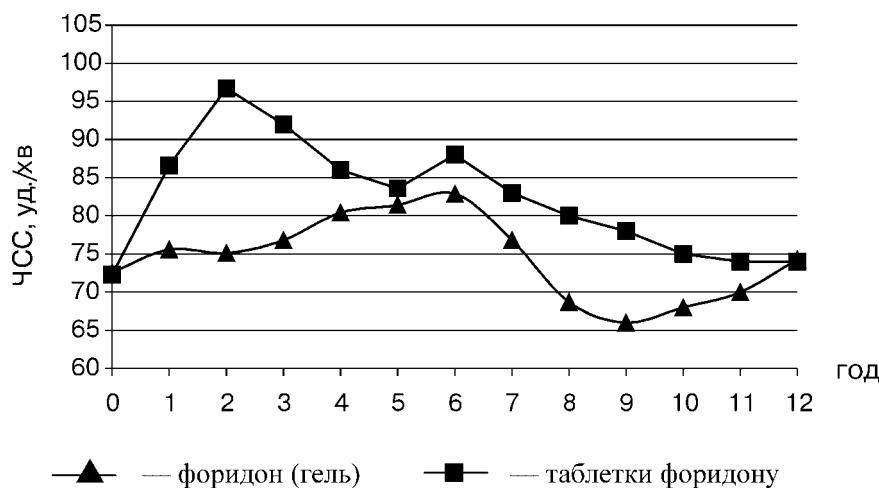


Рис. 2. Зміна ЧСС після однократного прийому гелю і таблеток форидону

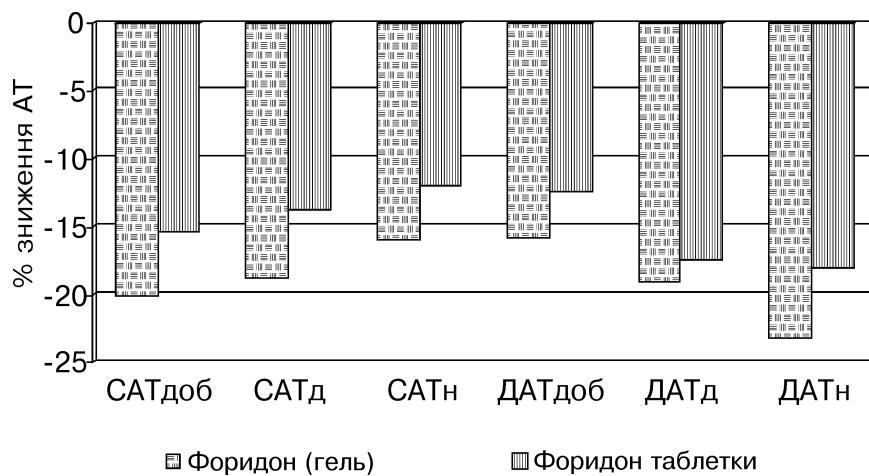


Рис. 3. Порівняння динаміки САТ і ДАТ у досліджуваних групах пацієнтів за даними ДМАТ

Примітка:  $p > 0,05$  при міжгруповому аналізі

ження середнього добового, денного і нічного САТ у пацієнтів з АГ відповідно на 20,1%, 18,8% і 15,9%. Середній добовий, денний і нічний рівень ДАТ зменшився на 15,8%, 19,0% і 23,2% у порівнянні з величиною до лікування. Міжгруповий аналіз динаміки значень ДАТ після лікування в досліджуваних групах показав, що вони не мали достовірної різниці. Однак антигіпертензивна дія форидону (гель) перевищувала дію таблеток форидону (рис. 3).

Зниження середньодобових показників АТ супроводжувалося зменшенням індексу “навантаження тиском” (ІЧ). Цей показник більш точно, ніж середні зна-

чення АТ характеризує навантаження на органи-мішенні. До лікування ІЧ у всіх групах хворих наблизявся до 100%. Це в більшій мірі було пов’язане з високим вихідним рівнем ДАТ. Після лікування відзначено достовірне зменшення “навантаження тиском” — ІЧ САТ і ДАТ за добу у всіх групах хворих ( $p < 0,001$ ). Терапія форидоном у вигляді гелю привела до вірогідно більшого зниження ІЧ САТдоб, ІЧ САТд, ІЧ ДАТдоб у порівнянні з 2 групою хворих ( $p < 0,005$ ), динаміка ІЧ САТн, ІЧ ДАТд, ІЧ ДАТн була недостовірною.

Незважаючи на те, що в усіх дослідних групах використовувалися препарати з ідентичною дією.

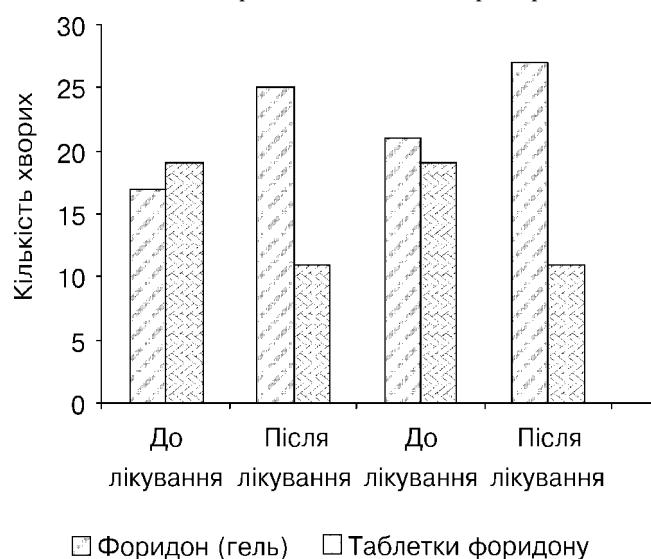


Рис. 4. Динаміка пацієнтів з нормальним добовим профілем АТ (тип dipper) до і після лікування досліджуваними лікарськими формами форидону

чою речовиною, результат їх впливу на нормальний і порушений добовий ритм АТ у хворих на АГ був різним.

У хворих з нормальним зниженням АТ в нічний час (тип dipper) форидон (гель) зберігав нормальні добовий профіль САТ і ДАТ. Таблетки форидону у хворих-dipper приводили до зниження добового індексу (ДІ) САТ.

У хворих з недостатнім зниженням САТ у нічний період (“pop-dipper”) прийом форидону (гелю) сприяв більш значному зниженню АТ в нічний час у порівнянні з його зниженням у денний період, що приводило до збільшення ДІ.

Максимальний вплив терапії гелем форидону на ДІ спостерігався у хворих з “нічною” гіпертонією. Застосування досліджуваного препарату сприяло достовірному збільшенню ДІ САТ і практично нормалізувало його (збільшення з  $-5,6 \pm 0,4\%$  до  $9,3 \pm 1,4\%$ ,  $p < 0,001$ ).

Таблетки форидону, незважаючи на досягнутий гіпотензивний ефект, спричиняли погрішення добового ритму АТ: вони приводили до порушення нормального циркадного ритму і виявилися недздатними відновлювати чи нормалізувати ритм АТ у хворих. Адекватну гіпотензивну дію спостерігали лише у хворих з “нічною” гіпертонією.

Динаміка пацієнтів з нормальним добовим профілем АТ (тип dipper) до і після лікування досліджуваними препаратами представлена на рис. 4.

Таким чином, результати цього дослідження свідчать про високий антигіпертензивний ефект гелю форидону і таблеток форидону за даними “офісних” вимірювань АТ. Ефективність форидону (гель) була у 86,6% хворих, а таблеток форидону — у 53,3%. Достовірної різниці в ефективності препаратів отримано не було. За результатами ДМАТ гель форидону достовірно потужніше знижував САТ за досліджувані відрізки часу порівняно з таблетками форидону. Крім того, на фоні терапії форидоном (гелем) від-

булося поліпшення показників ІЧ і добового профілю АТ, які є важливими факторами ризику прогресування і смертності від серцево-судинних захворювань. Терапія таблетками форидону призводила до "погрішення" добово-го профілю АТ.

Різноманітний характер дії різних лікарських форм дигідропіридинового антагоніста кальцію обумовлені, в першу чергу, неоднаковою швидкістю всмоктування препаратів у кров. Швидке всмоктування таблеток форидону призводило до вираженого зниження АТ і барорефлекторної активації симпатичної нервої системи. Форидон (гель) сприяє повільному тривалому зниженню АТ і не викликає компенсаторної активації симпатоадреналової системи.

## ВИСНОВКИ

1. Досліджувані лікарські форми форидону за даними "офісних" вимірювань АТ чинять однаковий за ступенем антигіпертензивний ефект.

2. Час початку та тривалість гіпотензивної дії після однократного прийому гелю форидону не мали достовірної різниці. Застосування таблеток форидону призводило до швидкого, але нетривалого зниження АТ.

3. Ступінь зниження АТ під впливом м'якої форми форидону за даними ДМАТ перевищував дію таблеток форидону, але щодо ДАТ був недостовірним при міжгруповому аналізі.

4. Терапія досліджуваними препаратами приводила до достовірного зменшення індексу "наван-

таження тиском". Середньодобовий ІЧ САТ і ДАТ знижався достовірно більше під впливом форидону (гель), ніж при прийомі таблеток форидону.

5. Форидон (гель) виявляє нормалізуючу дію на порушений добовий профіль АТ і не впливає на фізіологічний циркадний ритм останнього. Таблетки форидону призводили до порушення нормального циркадного ритму і виявилися нездатними відновлювати чи нормалізувати ритм АТ у хворих.

6. Частота серцевих скорочень як за даними "офісних" вимірювань, так і за даними ДМАТ залишалась незмінною при лікуванні гелем форидону і вірогідно підвищувалась при прийомі таблеток форидону.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бунин Ю.А. //Рос. кардиол. журн. — 1997. — №2. — С. 48-50.
2. Гуревич М.А. //Рос. кардиол. журн. — 1997. — №2. — С. 3-12.
3. Зупанець І.А., Тарасенко О.О. //Клінічна фармація. — 2003. — Т. 7, №2. — С. 35-38.
4. Мазур Н.А., Васильєва Н.Н., Павлова Т.С. и др. //Тер. архів. — 1992. — №9. — С. 50-53.
5. Марцевич С.Ю. //Рус. мед. журн. — 2000. — №2. — С. 78-82.
6. Серкова В., Мовчан Г. //Ліки України. — 2004. — №4. — С. 68-71.
7. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращення / За ред. В.М.Коваленка. — К., 2004. — 125 с.
8. Чазов Е.И. //Тер. архів. — 1997. — №9. — С. 5-10.
9. Braun S., Boyko V., Behar S. et al. //JACC. — 1996. — Vol. 28. — P. 7-11.
10. Frohlich E.D., McLoughlin M.J., Losem C.J. et al. //Am. J. Cardiol. — 1991. — Vol. 68. — P. 1346-1350.
11. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. //Circulation. — 1995. — Vol. 92. — P. 1326-1331.
12. Gong L., Zhang W., Zhu Y. et al. //J. Hypertension. — 1996. — Vol. 14. — P. 1237-1245.
13. Kleinbloesem C.H., van Brummelen P., Daniqf M. et al. //Clin. Pharmacol. Ther. — 1987. — Vol. 41. — P. 26-30.
14. Leader S.G., Mallick R., Briggs N.C. //Am. J. Med. — 1997. — Vol. 102. — P. 150-157.
15. Leitch J.W., Mc Elduff P., Dobson A., Heller R. //JACC. — 1998. — Vol. 31, №1. — P. 111-117.
16. Opie L.H. //Drugs and Therapy. — 1997. — Vol. 10. — P. 893-895.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 27. Тел. (057) 706-30-72.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 03.07.2007 р.