ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕРКАНИДИПИНА В СНИЖЕНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Е.Л. Трисветова*

Белорусский государственный медицинский университет
220116, Минск, проспект Дзержинского, 83

Несмотря на прогресс в снижении риска развития осложнений артериальной гипертензии (АГ), контроль за уровнем артериального давления (АД) остается недостаточным. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов проявляют антигипертензивный эффект за счет выраженного вазоселективного действия, оказывая минимальное влияние на проводящую систему сердца. Лерканидипин – дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов третьего поколения с высокой липофильностью и длительным действием, при монотерапии и в комбинации с ингибиторами АПФ или блокаторами ангиотензина II показал хороший антигипертензивный эффект со стабильным профилем АД в течение суток, органопротективное влияние, замедляющее прогрессирование осложнений, метаболическую нейтральность и безопасность при мягкой и умеренной АГ.
Ключевые слова: артериальная гипертензия, осложнения, блокаторы кальциевых каналов, лерканидипин.
Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(2):202–208

The effectiveness of lercanidipine in reducing the risk of arterial hypertension complications

E.L. Trisvetova*
Belarusian State Medical University. Prospect Dzerzhinskogo 83, Minsk, 83220116 Belorussia

Despite progress in reducing the risk of hypertension (HT) complications, control of blood pressure (BP) levels remains inadequate. Dihydropyridine calcium channel blockers show antihypertensive effect due to significant vasoselective action with a minimal impact on a conductive system of the heart. Lercanidipine is a dihydropyridine calcium channel blocker of the third generation with high lipophilicity and long-lasting action. Lercanidipine had shown both in monotherapy and in combination with ACE inhibitors or angiotensin II blockers the good antihypertensive effect with stable BP profile throughout the day, organoprotection that slowed down the progression of HT complications, metabolic neutrality and safety in mild to moderate HT.
Key words: arterial hypertension, complications, calcium channel blockers, lercanidipine
Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(2):202–208

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): trisvet-47@mail.ru

Введение

К одной из актуальных проблем современного здравоохранения относится артериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание, встречающееся в 30-45% случаев среди взрослого населения по данным зарубежных авторов, и в 40-44% – по мнению российских исследователей [1-4]. У пациентов с АГ отмечают высокий риск развития ассоциированных заболеваний – ишемической болезни сердца (ИБС), мозговых инсультов и транзиторной ишемической атаки, сердечной и почечной недостаточности, обусловливающих инвалидизацию и смертность трудоспособного населения [1]. Существенное повышение суммарного риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений отмечают при сочетании АГ с другими факторами риска: курением, гиподинамией, избыточной массой тела, абдоминальным ожирением, нарушением углеводного обмена дислипидемией.

Определенные достижения в снижении общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности отмечены в случае успешного применения своевременной и адекватной антигипертензивной терапии, направленной на предупреждение развития, прогрессирования поражения органов-мишеней и появления осложнений [1,5,6]. Вместе с тем, должной эффективности антигипертензивного лечения достигают немногие пациенты вследствие различных причин: низкая приверженность пациентов к лечению, неадекватная оценка степени риска и как следствие - выбор препаратов, недостаточные дозы избранных препаратов, отсутствие коррекции факторов риска и др. В международных эпидемиологических исследованиях показано, что целевого уровня АД достигают 40-60% пациентов, в российских исследованиях этот показатель значительно ниже (23,2%; среди женщин – 28,9%, мужчин – 16,5%) [7,8].

В настоящее время применяют пять классов антигипертензивных препаратов первой линии: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), диуретики, блокаторы медленных кальциевых каналов (БКК), бета-адреноблокаторы. Все классы препаратов влияют на основные механизмы АГ, тем самым снижая АД, и способны предупреждать сердечно-сосудистые события, влияющие на прогноз пациентов [1,5,6]. Наиболее широко применяющийся класс антигипертензивных препаратов - ингибиторы АПФ, основным механизмом которых является подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), одной из важнейших систем в регуляции АД. Согласно Рекомендациям ESC (2013г.) для получения быстрого ответа у большинства пациентов применяют начальную комбинированную терапию, при которой более высо-

Сведения об авторе:
Трисветова Евгения Леонидовна *– д.м.н., профессор, профессор 2-й кафедры внутренних болезней БГМУ*

Таблица 1. Фармакологические свойства лерканидипина

Абсорбция при приеме внутрь	Т/Р	Время достижения пика концентрации	Период плазменного полувыведения	Пути выведения	Продолжительность действия
Более 90%	74%	30-150 мин	10 час	ЖКТ (56%), почки (44%)	24 часа

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; Т/Р – коэффициент плавности антигипертензивного эффекта

кая вероятность достижения целевого АД у пациентов с высоким уровнем АД и меньше вероятность ухудшения приверженности к лечению при многочисленных сменах препаратов [1]. Комбинированная терапия направлена на усиление антигипертензивного эффекта за счет влияния разных классов препаратов на многие звенья патогенеза болезни и рекомендуется как начальное лечение у пациентов с АГ 1 и 2 степени с высоким риском осложнений. К рациональной комбинации относится сочетание ингибитора АПФ и БКК, успешно применявшееся в крупных рандомизированных исследованиях, используемое для лечения АГ во многих клинических ситуациях [1].

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Несмотря на то, что в рекомендациях ESC (2013) и Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ не отмечают преимуществ какого-либо из основных классов антигипертензивных препаратов при начальной и поддерживающей терапии, конкретная клиническая ситуация обусловливает выбор конкретных антигипертензивных препаратов среди основных классов [1,9].

Блокаторы медленных кальциевых каналов (БКК) – гетерогенный класс лекарственных средств, включающий три основные подгруппы (классификация T.Toyo-Oka, W.Nayler, 1996), отличающиеся по химической структуре и фармакокинетике: дигидропиридиновые, фенилалкиламины, бензотиазепины. Широкое применение в лечении АГ получили дигидропириновые БКК, которые принято делить на три поколения - первого (нифедипин), второго (подгруппа a – препараты замедленного высвобождения: нифедипин, фелодипин; подгруппа b – фелодипин, нисолдипин, исрадипин, нимодипин) и третьего (амлодипин, лацидипин, лерканидипин, S-амлодипин) поколения [10].

Дигидропиридиновые БКК обладают сосудистой селективностью, оказывая воздействие в первую очередь на гладкую мускулатуру сосудов, приводя к расширению периферических артерий, артериол; снижают системное периферическое сопротивление; не влияют на проводящую систему сердца, минимально влияя на сократительную функцию миокарда. Управляя потоками кальциевых ионов в клетках-мишенях, БКК оказывают благоприятный эффект на расслабление миокарда, тем самым нормализуют диастолическую функцию сердца. Благодаря метаболической нейтральности, дигидропиридиновые БКК не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен [11].

Фармакокинетика и фармакодинамика лерканидипина

Лерканидипин – дигидропиридиновый БКК третьего поколения конкурентно связывается с локусами кальциевых каналов L-типа в гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах, ингибирует трансмембранный ток ионов кальция, вызывая расслабление гладкой мускулатуры [12]. Лерканидипин представляет рацемическую смесь двух оптических изомеров – R и S, антигипертензивная активность которой обусловлена наличием S-изомера, проявляющего аффинность к кальциевым каналам L-типа в 100-200 раз выше по сравнению с R-изомером [10]. Препарат обладает высокой липофильностью, благодаря которой способен накапливаться в липидном слое клеточных мембран клеток с образованием депо, из которого медленно высвобождается [12]. Постепенное высвобождение и длительное действие являются важнейшими характеристиками лерканидипина, необходимыми для поддержания эффективной концентрации препарата и контроля АД в течение суток при однократном приеме (мембранная кинетика, в отличие от плазменной у других дигидропиридиновых БКК). Лерканидипин метаболизируется микросомальными ферментами печени до неактивных метаболитов и выводится почти поровну почками (44%) и через кишечник (55%; табл. 1). Двойной путь выведения создает преимущества в выборе дозы препарата при печеночной, а также мягкой и умеренной почечной недостаточности, поскольку не требуется коррекция дозы.

Результаты экспериментальных данных на изолированных тканях сердца и сосудов кролика подтвердили высокую вазоселективность лерканидипина, индекс (соотношение влияния на сосуды и сердце) которой составил 730:1. В то же время для лацидипина это соотношение составило 193:1, для амлодипина – 95:1, для фелодипина – 6:1, для нитрендипина – 3:1 [13]. В этом же исследовании показано самое низкое по сравнению с исследуемыми БКК отрицательное инотропное влияние лерканидипина на миокард.

Экспериментальные исследования показали способность лерканидипина увеличивать коронарный и

мозговой кровоток, а также оказывать антиатеросклеротический эффект: уменьшать в крови концентрацию липопротеинов низкой плотности и повышать уровень липопротеинов высокой плотности [14,15]. Положительное влияние препарата на углеводный обмен отмечают в виде повышения толерантности к глюкозе, обусловленного увеличением ее поступления в гепатоциты, уменьшением секреции глюкагона [11]. Лерканидипин оказывает нефропротективное действие: благодаря расширению афферентных и эфферентных артериол почек увеличивается почечный кровоток, снижается внутриклубочковое давление и экскреция альбумина [16].

Антигипертензивная эффективность и безопасность лерканидипина в монотерапии

Несмотря на расширение показаний для назначения комбинированной терапии, у ограниченного числа пациентов применяют монотерапию, позволяющую оценить эффективность и безопасность антигипертензивного препарата. Эффективность и переносимость лерканидипина изучена в большой популяции пациентов с АГ (n=2199) [17]. В исследовании лерканидипин первоначально назначался в дозе 10 мг/сут, с последующим увеличением дозы до 20 мг/сут, срок наблюдения составил 8 нед. Среди пациентов с впервые выявленной АГ при монотерапии лерканидипином 63% достигли целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.). Снижение АД наблюдали у пациентов с ранее неконтролируемой АГ при добавлении лерканидипина к другим антигипертензивным препаратам. Врачами и пациентами отмечена хорошая переносимость лерканидипина и небольшая частота нежелательных реакций (отеки лодыжек – 1-2%) [17].

В 2015 г. опубликовано сравнительное 8-ми недельное исследование по изучению влияния БКК лерканидипина или фелодипина с замедленным высвобождением на уровень и скорость снижения АД и частоту наблюдаемых побочных эффектов [18]. Многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование выполнено с участием 281 пациента (мужчины и женщины) в возрасте 18-75 лет. Пациенты с легкой и умеренной АГ рандомизированы в группу лерканидипина (n=139; мужчины – 58,3%) и фелодипина с замедленным высвобождением (n=142; мужчины – 61,3%). В обеих группах наблюдали снижение систолического и диастолического АД по сравнению с исходным (в обеих группах p<0,0001) на втором визите через 6 нед от момента начала терапии. Уровень АД и скорость снижения не различались в группах сравнения. Исследователи отметили высокую антигипертензивную эффективность и приемлемый профиль безопасности лерканидипина в монотерапии у взрослых пациентов с мягкой и умеренной АГ. Скорость снижения АД под влиянием лерканидипина не отличалась от таковой в группе с фелодипином замедленного высвобождения [18].

Важным свойством антигипертензивных препаратов является способность контролировать АД равномерно на протяжении суток, поскольку эпизоды повышения или значительного понижения уровня АД оказывают неблагоприятное влияние на кровоснабжение головного мозга и миокарда.

Суточный профиль АД на фоне применения БКК изучен по базе данных, полученных в результате электронного поиска в Кокрановском центральном регистре контролируемых клинических испытаний (CENTRAL) (выпуск 1, 2014), MEDLINE (с 1946 по февраль 2014 гг.), EMBASE (с 1974 по февраль 2014 гг.), и Clinical Trials.gov (до февраля 2014 г.) [19].

Оценку степени изменения АД систолического (исходно >140 мм рт.ст.) и диастолического (исходно >90 мм рт.ст.) проводили по результатам исследований у пациентов с АГ в возрасте старше 18 лет. Критериями включения в мета-анализ считали рандомизированные плацебо-контролируемые исследования продолжительностью не менее трех нед с применением дигидропиридиновых БКК и амбулаторным мониторированием АД.

Результаты анализировали два независимых эксперта. Всего проанализировано 16 рандомизированных исследований с участием 2768 пациентов и исследуемыми препаратами: амлодипин, лерканидипин, мандипин, нифедипин, фелодипин (все препараты принимали 1 р/сут) и никардипин (принимали 2 р/сут). О стабильности антигипертензивного эффекта всех препаратов в течение суток свидетельствовали незначительные среднечасовые различия АД систолического 9,45-13,2 мм рт.ст.; АД диастолического 5,85-8,5 мм рт.ст.

Таким образом, лерканидипин и исследованные БКК равномерно снижали АД, нивелируя пики систолического и диастолического АД в течение суток при однократном (1 р/сут) применении препарата.

Эффективность и безопасность лерканидипина в комбинации с другими антигипертензивными препаратами

Эффективность контроля АД и метаболическую нейтральность лерканидипина изучали при назначении в сочетании с другими классами антигипертензивных препаратов у 162 пациентов с неосложненной АГ в течение 24 мес [20]. Пациентам назначали лерканидипин и по показаниям добавляли один из препаратов – бета-адреноблокатор, диуретик, ингибитор АПФ или БРА. Все участники завершили исследование, нежелательные реакции на препараты не были зарегистрированы в течение периода наблюдения. Добавление второго пре-

парата к лерканидипину сопровождалось дополнительным снижением систолического и диастолического АД, при этом уровень снижения АД не зависел от класса добавленного лекарственного средства. Применение комбинации лерканидипина и второго антигипертензивного препарата не оказало существенного влияния на концентрацию общего сывороточного холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности (для всех показателей p>0,05). Вместе с тем в случае комбинации лерканидипина с ингибитором АПФ или БРА наблюдали значительное снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак и уровня триглицеридов в сыворотке.

Исследователи отметили антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость лерканидипина как основного антигипертензивного препарата, улучшающего профиль глюкозы крови и снижающего уровень триглицеридов при применении в сочетании с ингибиторами АПФ или БРА [20].

Положительное влияние комбинированной терапии с различными дозами лерканидипина с эналаприлом на уровень офисного и домашнего АД отмечено у пациентов с АГ 2 степени [21]. В 100 центрах семи стран-участников (в числе которых Россия) исследовали 1039 пациентов, в том числе 48% мужчин, средний возраст 54 года. 40% исследуемой популяции составили пациенты с ожирением (средний индекс массы тела 30 кг/м^2). Включенные в исследование пациенты не лечились ранее по поводу АГ, или отмечали плохую переносимость ранее назначенных препаратов, у части пациентов ранее назначенная терапия не позволяла эффективно контролировать АД. Критериями исключения считали АГ 3 степени, эпизод острого нарушения кровообращения в любом сосудистом бассейне, стенокардию, серьезные аритмии, клинически манифестирующую сердечную недостаточность, клапанные пороки сердца, сахарный диабет, тяжелую почечную или печеночную недостаточность, беременность, период лактации. Группы рандомизированы для назначенного на 10 недель лечения: плацебо, лерканидипином 10 или 20 мг/сут, эналаприлом 10 или 20 мг/сут и лерканидипином/эналаприлом (Л/Э) в четырех комбинациях дозировок - Л/Э 10/10, Л/Э 10/20, Л/Э 20/10, Л/Э 20/20.

Исходно отмечен одинаковый уровень АД во всех группах, при этом домашнее АД составляло – 145/95 мм рт.ст., а офисное – 159/103 мм рт.ст. Эффект плацебо наблюдали на уровне офисного, но не домашнего АД. Наиболее эффективное влияние на офисное и домашнее АД оказала комбинированная терапия лерканидипин 20 мг/эналаприл 20 мг, при которой наблюдали снижение систолического АД на 19,2-15,2 мм рт.ст. и диастолического АД – на 13,2-7,5 мм рт.ст. У пациентов, получавших комбинированную терапию максимальными дозами антигипертензивных препаратов, не отмечено эпизодов гипотонии, реже регистрировался кашель, возникновение которого связывали с приемом ингибитора АПФ, реже развивались отеки лодыжек и сердцебиение, возникновение которых связывали с приемом БКК, по сравнению с группами на монотерапии.

Таким образом, при АГ 2 степени комбинация лерканидипин 20 мг/эналаприл 20 мг обеспечивает эффективный контроль офисного и домашнего АД с благоприятным профилем переносимости.

Эффективность влияния лерканидипина на сосудистые поражения при артериальной гипертонии

Влияние на центральное АД, на сосуды сетчатки глаза, плотность капиллярной сети кожи комбинации лерканидипина и эналаприла по сравнению с комбинацией лерканидипин и гидрохлортиазид изучали при краткосрочном лечении пациентов с мягкой АГ [22]. Методы исследования включали анализ состояния артериол сетчатки глаза, плотности капилляров кожи, оценивали динамику центрального АД под влиянием лечения.

Группа из 20 пациентов с АГ в течение 4 нед получала лерканидипин 20 мг/сут, далее в течение 6 мес 10 пациентов получали лерканидипин+эналаприл, а еще 10 – лерканидипин+гидрохлоротиазид. Оценку состояния сосудов проводили исходно, после 4-х нед лечения лерканидипином и в конце 6-го мес применения комбинированной терапии. Морфологические параметры артериол сетчатки оценивали методом лазерной допплеровской флуометрии, сосуды кожи – капилляроскопии ногтевого ложа.

Результаты исследования свидетельствовали об уменьшении отношения толщины стенки к просвету сосуда, улучшение индекса интима-медия, уменьшение толщины стенки артериолы после 4-х нед лечения лерканидипином. Вместе с тем, дальнейшее улучшение показателей (структурные параметры сосудов сетчатки глаза и увеличение плотности капиллярной сети кожи) наблюдали лишь в группе, получавшей лерканидипин+эналаприл в конце 6-го месяца лечения. В то же время в группе лерканидипин+гидрохлоротиазид динамики микрососудистых изменений не наблюдали. Была отмечена статистически значимая разница (P<0,001) между уровнем центрального АД (по сравнению с исходным) в группе лечения лерканидипином. При этом показатели центрального АД продолжали снижаться в группе, получавшей лечение лерканидипином/эналаприлом. Подобный эффект не наблюдали в группе, продолжившей лечение лерканидипином/гидрохлоротиазидом (P<0,05 для Л+Э против Л+ГХТ; P<0,005 для Л+Э против исходных значений).

На небольшой группе пациентов авторы показали эффективное влияние комбинированной терапии лерканидипин+ингибитор АПФ на микрососудистые нарушения АГ, замедляющее прогрессирование органных поражений.

Сравнение эффективности и безопасности лерканидипина и амлодипина в острый период мозгового инсульта (не позднее 6 дней после события) выполнено у 104 пациентов с АГ (АД >130/80 мм рт.ст.). Пациентов рандомизировали на две группы: в одной назначили лерканидипин 20 мг/сут, во второй – амлодипин 10 мг/сут. Исследование продолжалось в течение 4 нед [23]. В обеих группах наблюдали существенное снижение АД систолического и диастолического: в группе лерканидипина – с 168,9±21,6/ 96,2±13,6 мм рт.ст. до 147,1±22,0/ 87,1±14,0 мм рт.ст. (p<0,001 для АД систолического; p<0,01 для АД диастолического) и в группе амлодипина – от 167,1±19,9/97,8±14,5 мм рт.ст. до 143,3±21,9/ 82,8±14,1 мм рт.ст. (p <0,001 для обоих), без статистического различия показателей между группами. Сопоставимые результаты получили по показателю стабилизации АД в течение суток и утренние часы – период, когда наиболее опасны подъемы АД, часто приводящие к развитию мозговых инсультов.

Однако лерканидипин показал лучший профиль переносимости по сравнению с амлодипином, с меньшим количеством побочных эффектов и более низким процентом пациентов, отказавшихся от терапии вследствие развития побочных эффектов.

Исследование продемонстрировало сравнимую эффективность в снижении и стабилизации в течение суток АД после инсульта при лечении как лерканидипином так и амлодипином, при этом лерканидипин продемонстрировал лучший профиль безопасности.

В экспериментальных исследованиях у лерканидипина помимо вазопротективных и вазодилатирующих выявлены нейропротективные свойства [24]. При 10-ти минутной билатеральной окклюзии сонных артерий лерканидипин, в отличие от других антигипертензивных препаратов (валсартан, никардипин, лизиноприл), предотвращал позднюю (через 1 нед после ишемии) гибель нейронов гиппокампа, в равной степени снижая АД по сравнению с другими исследованными ЛС. Результаты исследования позволили предположить клинические возможности лерканидипина в снижении риска развития деменции, вызванной ишемическими микроинсультатами.

Улучшение функции почек при приеме лерканидипина показано у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство в связи со стенозом почечной артерии [25]. Наблюдение включало обследование пациентов через 3 и 6 мес после оперативного лечения по поводу атеросклеротического стеноза почечной артерии, в группу вошли пациенты 30-75 лет, получавшие регулярно после вмешательства лерканидипин 10-20 мг/сут.

Почечная функция, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и объем суточной протеинурии в течение 3 мес после вмешательства статистически не различались с исходным уровнем. Через 6 мес после вмешательства СКФ существенно выросла по сравнению с исходной (78±23 мл/мин/ 1,73 м^2 против 71±21 мл/мин/1,73 м^2; p=0,021). Суточная протеинурия значительно снизилась: 0,02 г против 0,03 г (p=0,042). Профиль АД улучшился, уменьшилась скорость пульсовой волны, что позволило сократить количество и снизить дозы принимаемых антигипертензивных препаратов. В конце периода наблюдения не отмечено ни одного из следующих неблагоприятных событий: смерть, гемодиализ, инфаркт миокарда или мозговой инсульт.

Это исследование подтвердило наличие нефропротективного эффекта лерканидипина у тяжелого контингента пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу стеноза почечной артерии.

Безопасность использования лерканидипина изучена при хронической почечной недостаточности в исследовании ZAFRA (Zanidip en Funcion Renal Alterada) [26]. Пациентам с хронической почечной недостаточностью, получавших ингибитор АПФ или БРА, добавляли лерканидипин (Занидип®-Рекордати).

В исследовании участвовали 203 пациента (Испания) с хронической почечной недостаточностью, развившейся вследствие разной патологии (сосудистая – гипертензивная нефропатия, интерстициальная неф-

Таблица 2. Изменения уровня АД и частоты сердечных сокращений за 1,3, 6 мес лечения комбинацией лерканидипина и ингибитора АПФ или БРА [26]

Период	Систолическое АД (мм рт.ст.)	Диастолическое АД (мм рт.ст.)	Частота сердечных сокращений (уд/мин)
Исходно	162,0 ± 16,6	93,2 ± 8,3	76,3 ± 10,3
Через 1 мес	142,8 ± 15,5*	83,1 ± 8,1*	76,2 ± 10,3
Через 3 мес	135,2 ± 12,1*	78,7 ± 6,6*	75,4 ± 10,8
Через 6 мес	131,6 ± 11,6*	78,2 ± 6,4*	74,7 ± 9,8

*p<0,001 по сравнению с исходным значением

ропатия/пиелонефрит, диабетическая нефропатия, гломерулонефрит и др.). Исходная концентрация креатинина плазмы составила >1,4 мг/дл у мужчин, >1,2 мг/дл у женщин. Клиренс креатинина (менее 70 мл/мин) определяли с помощью оценки объема суточной мочи. У всех пациентов уровень АД был выше рекомендованного при хронической почечной недостаточности (>130/85 мм рт. ст.), вследствие чего 63,4% получали ингибитор АПФ, 36,6% – БРА. Лерканидипин добавляли к проводимой терапии в дозе 10 мг/сут в течение 6 месяцев с целью достижения целевых цифр АД.

При назначении лерканидипина отметили хороший антигипертензивный эффект: в 82,9% случаев достигнуто значимое снижение АД, среди них в 58,1% случаев – достижение целевого уровня АД (<135/80 мм рт. ст). Статистически достоверное снижение уровня АД наблюдали через 1 мес лечения комбинацией препаратов, включающих лерканидипин (табл. 2).

На фоне применения комбинации антигипертензивных препаратов отметили улучшение функции почек, оцениваемое по увеличению клиренса креатинина с 41,8 до 45,8 мл/мин (p=0,019), и уменьшение суточной протеинурии с 3,5 до 2,8 г (p=0,015). При исследовании уровня общего холестерина в плазме крови выявили достоверное снижение с 221 мг/дл до 211 мг/дл (p=0,001). Частота нежелательных эффектов в исследуемой группе пациентов составила 3,4%.

Результаты исследования показали хорошую антигипертензивную эффективность лерканидипина при заболеваниях почек и подтвердили мнение о замедлении прогрессирования хронической почечной недостаточности при применении дигидропиридинового БКК в комбинации с ингибитором АПФ или БРА.

Заключение

Таким образом, клинические исследования доказали высокую антигипертензивную эффективность лерканидипина, сопоставимую с действием других дигидропиридиновых БКК. Фармакокинетические особенности препарата, обусловливающие постепенное снижение АД, способствуют стабильному профилю АД в течение суток без резких колебаний, что исключает неблагоприятное влияние на перфузию органов-мишеней. Известно, что колебания АД в течение суток относятся к независимым факторам риска развития инсульта и инфаркта миокарда у пациентов с АГ. Достижение целевого уровня АД и стабильность АД в течение суток на фоне лечения лерканидипином позволяют снизить риск развития осложнений. Важным органопротективным свойством лерканидипина является нефропротекция, в результате которой замедляется прогрессирование хронической почечной недостаточности, что в конечном счете влияет на общий прогноз жизни пациента. Антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость лерканидипина отмечена как в монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ или БРА. Уникальные свойства препарата (толерантность к высокому уровню холестерина) обусловливают фармакологическую активность препарата при выраженном атеросклеротическом поражении сосудистой стенки. Метаболическая нейтральность, улучшение углеводного профиля, пуринового и липидного обмена обосновывают применение лерканидипина у пациентов с АГ и сахарным диабетом, гиперурикемией и дислипидемией.

Важным свойством лерканидипина является нефропротекция (снижение внутриклубочкового давления, снижение скорости экскреции альбумина и увеличение клиренса креатинина) у пациентов с гипертензивной и диабетической нефропатией, пиелонефритом и гломерулонефритом, в результате которой замедляется прогрессирование хронической почечной недостаточности. Большое значение в лечение пациентов с нарушением мозгового кровотока, в том числе в острый период мозгового инсульта, будут иметь нейропротективные свойства лерканидипина.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31(7):1281-357.
2. Costanzo S., Di Castelnuovo A., Zito F., et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction - the impact of migration as a model of gene-environment interaction project. J Hypertens 2008;26(12):2303-11.
3. Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Hypertension among persons aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. According to the materials is-following essay. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2014; 4: 4-14. Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2014;4:4-14).
4. Shalnova SA. Epidemiology of hypertension in Russia: a portrait of the patient. Arterial'naya Gipertenziya 2008; 2 (2): 8-14. Russian (Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного. Артериальная Гипертензия 2008;2(2):8-14).
5. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-87.
6. WHO - OSH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999;17:151-83.
7. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295 (2):180-9.
8. Timofeeva TN, Deev AD, Shalnova SA, et al. Analytical Review of the epidemic-logical situation AH in 2008 and its dynamics from 2003 to 2008 in three monitoring. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, GSRC PM; 2009. Russian (Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А., и др. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам. Москва: МЗ СР РФ, ГНИЦ ПМ; 2009).
9. Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of hypertension. Clinical guidelines. M .: RMOAG; 2013. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. М.: РМОАГ; 2013).
10. Kukes VG, editor. Clinical pharmacology. 4th edition. Moscow: GEOTAR Media; 2008. Russian (Кукес В.Г., редактор. Клиническая фармакология. Издание 4-е. М.:ГЭОТАР-Медиа; 2008).
11. Belousov YB, Gurevich KG. General and private clinical pharmacokinetics. Moscow: Litterra; 2006. Russian (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. М.: Литтерра; 2006).
12. Bang L., Chapman T., Goa K. Lercanidipine - a review of its efficacy in management of hypertension. Drugs 2003;22:2449-272.
13. Angelico P., Guarneri L., Leonardi A., et al. Vascular-selective Effect of Lercanidipine and other 1,4-Dihydropyridines in Isolated Rabbit Tissues. J Pharmacy and Pharmacology 1999;6(51):709-14.
14. Cargononi A., Beningo M., Ferrari F. et al. Effects of lercanidipine and its enantiomers on ischemia and reperfusion. J Cardiovasc Pharmacol 1997:29 (suppl 1):S48- S62.
15. McClellan K.J., Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in hypertension. Drugs 2000;60:1123-40.
16. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. Vasc Health Risk Manag 2005;1(3):173-82.
17. Burnier M., Gasser U.E. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with hypertension: results of a Phase IV study in general practice. Expert. Opin Pharmacother 2007;(8914):2215-23.
18. Wu Y., Xu M., Wang H. et al. Lercanidipine hydrochloride versus felodipine sustained-release for mild-to-moderate hypertension: a multi-center, randomized clinical trial. Current Medical Research & Opinion 2015;1(31):171-6.
19. Ghamami N., Chiang S.N., Dormuth C.Time course for blood pressure lowering of dihydropyridine calcium channel blockers. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD010052.
20. Cicero A.F., Gerocarni B., Rosticci M. et al. Blood Pressure and Metabolic Effect of a Combination of Lercanidipine with Different Antihypertensive Drugs in Clinical Practice. Clin Exp Hypertens 2012;34 (2):113-7.
21. Mancia G., Coca A., Chazova I., et al. Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial. J Hypertens 2014;32(8):1700-7.
22. De Ciuceis C.I.,Salvetti M., Rossini C., et al. Effect of antihypertensive treatment on microvascular structure, central blood pressure and oxidative stress in patients with mild essential hypertension. J Hypertens 2014;32 (3):565-574.
23. Cao T.S., Huynh V.M., Tran V.H. Effects of lercanidipine versus amlodipine in hypertensive patients with cerebral ischemic stroke. Med Res Opin 2015;31(1):163-70.
24. Sakurai-Yamashita Y., Harada N., Niwa M. Lercanidipine Rescues Hippocampus Pyramidal Neurons from Mild Ischemia-Induced Delayed Neuronal Death in SHRSP. Cell Mol Neurobiol 2011;31(4):561-7.
25. Peng MI, Jiang XJ, Dong H, et al. lercanidipine improve renal function in patients with atherosclerotic renal artery stenosis undergoing renal artery intervention? Curr Med Res Opin 2015;31(1):177-82.
26. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F. et al. Lercanidipine in Patients with Chronic Renal Failure: The ZAFRA Study. Renal Failure 2005;1:73-80.

Поступила: 30.03.2015
Принята в печать: 30.03.2015