

УДК 616.12-008.331.1-085:616-056.52:616-005.98

О.М. БАРНА¹, М.О. ОДИНЕЦЬ²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Оболонського району, Київ, Україна/

Лерканідипін – нові можливості добре відомої молекули

Резюме

Гіпертонічна хвороба може призводити до тяжких наслідків, серед яких і фатальні серцево-судинні події. Для лікування хворих на артеріальну гіпертензію використовують препарати групи блокаторів кальцевих каналів, зокрема представник третього покоління похідних дигідропіридину – лерканідипін. В останні роки проведено низку клінічних досліджень, які були опубліковані на міжнародних медичних ресурсах та у виданнях. Результати мета-аналізів та досліджень свідчать про ефективність лерканідипіну у стійкому зниженні систолічного та діастолічного артеріального тиску; також відмічено низку його додаткових можливостей: нефро- та кардіопротекторний вплив, антиоксидантну, протизапальну та антиатерогенну дію. Згідно з результатами проведених досліджень, препарат добре переносять пацієнти із коморбідною патологією, також він безпечний для хворих похилого віку.

Ключові слова: кардіопротекція, гіпертензія, антагоністи кальцію

Статистика захворюваності на серцево-судинну патологію в Україні, на жаль, свідчить про низький контроль за вчасним виявленням та лікуванням гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця. Наслідки цих захворювань все ще посідають перше місце серед основних причин смерті наших співвітчизників. Світова статистика, згідно з даними ВООЗ, також говорить про високі показники захворюваності, особливо в країнах з низьким рівнем економічного розвитку. В нашій країні активно впроваджуються державні програми з профілактики та раннього виявлення високого тиску у пацієнтів різних вікових груп, розробляються сучасні клінічні протоколи з лікування артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та їх наслідків.

Необхідність лікування, ризики

Для лікування артеріальної гіпертензії використовують декілька груп препаратів, які вже давно застосовуються як у світовій практиці, так і на пострадянському просторі. До них належать:

- тіазидні діуретики;
- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту;
- β-блокатори;
- блокатори кальцевих каналів;
- блокатори рецепторів ангіотензину II.

Гіпотензивний ефект кожного представника рекомендованих груп достатній, окрім цього, кожна група має свої особливості додаткового впливу на стан судин та серця, а також різні можливості щодо зниження ризику фатальних подій.

До основних засад лікування гіпертонічної хвороби належать наступні.

1. Розпочинати терапію необхідно із немедикаментозних методів лікування: корекції способу життя, відмови від шкідливих звичок, зміни харчової поведінки тощо.

2. Вибір препарату та дози для гіпотензивної терапії має зале-

жати від показників систолічного та діастолічного артеріального тиску, наявності супутніх захворювань.

3. Лікування артеріальної гіпертензії має бути щоденним та життєвим.

4. Перед призначенням лікування медикаментозними методами необхідно враховувати прогноз серцево-судинного захворювання, визначаючи імовірність прогресування та небезпечних для життя наслідків (за допомогою шкали SCORE).

5. Обов'язкове призначення медикаментозного лікування всім пацієнтам зі стабільно підвищеним АТ, починаючи з рівня 160/100 мм рт. ст., та пацієнтам з рівнем АТ менше 160/100 мм рт. ст, але з високим і дуже високим ризиком.

6. Для стартової терапії використовують тіазидні (тіазидоподібні) діуретики в низьких дозах, антагоністи кальцію (БКК), іАПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину і β-блокатори (препарати I ряду).

7. Оптимальним лікарським засобом для гіпотензивної терапії є препарат, який утримує АТ впродовж 24 годин та приймається 1 раз на добу

8. Комбінована терапія застосовується у пацієнтів, в яких рівень АТ перевищує 160/100 мм рт. ст., та у хворих з нижчим рівнем АТ за наявності високого і дуже високого ризику. При неефективності двокомпонентної терапії до лікування додають третій препарат.

Ці та інші принципи терапії гіпертонічної хвороби дозволяють вдало запобігати розвитку гострого інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу, виникненню аритмій та інших серцево-судинних подій.

Антагоністи кальцію – характеристика окремих представників

Згідно з останніми Клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та

Європейського товариства кардіологів (ESC), немає виражених переваг однієї групи гіпотензивних засобів перед іншою. Тому вибір лікарського засобу залежить від кожної окремої ситуації та індивідуальних особливостей стану пацієнта.

Група блокаторів кальцієвих каналів є групою препаратів, що мають вплив на проникнення іонів кальцію через повільні кальцієві канали. Їх поділяють на дві великі підгрупи:

- БКК дигідропіридинового ряду (амлодипін, лерканідипін та інші);
- БКК недигідропіридинового ряду (верапаміл, дилтіазем).

Ці препарати мають однаковий механізм дії, однак використовуються в різних клінічних ситуаціях, оскільки дигідропіридинові БКК чинять ефект периферійної вазодилатації, а недигідропіридинові мають негативну хроно- та інотропну дію. Кожен із представників цієї групи проходив клінічні дослідження, у яких була доведена їх ефективність при артеріальній гіпертензії. Розглядаючи лерканідипін як препарат вибору для лікування артеріальної гіпертензії варто відзначити широкую доказову базу препарату, яка представлена у вітчизняних та світових медичних виданнях.

Лерканідипін – це антагоніст кальцію групи похідних дигідропіридину третього покоління. Механізм його дії пов'язаний зі зворотною блокадою потенціалозалежного трансмембранного потоку іонів кальцію через канали в клітинах судин та кардіоміоцитах. Як наслідок, виникають системна периферійна вазодилатація та зниження артеріального тиску, розширюються коронарні судини. Тобто, найбільший вплив лерканідипін чинить на судини, окрім цього, він має високий показник ліпофільності. Це забезпечує більш легке проникнення та концентрацію в фосfolіпідах у мембранах клітин, звідки вони вивільнюються для впливу на кальцієві канали. Окрім цього, ліпофільність лерканідипіну забезпечує повільний початок дії та довготривалий ефект розслаблення гладеньких м'язових клітин у стінці судин. Під час перорального прийому препарат добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, максимальна концентрація в плазмі реєструється через 1,5–3 години. Цікавою особливістю є те, що лерканідипін має подвійний пік періоду напіввиведення: перший – через 3–5 годин після прийому, і кінцевий – через 10,5 години. Однак ефективність та тривалість гіпотензивного ефекту не залежить від періоду напіввиведення препарату і зберігається впродовж 24 годин.

Оскільки одним із основних принципів сучасної медицини є доказовість, необхідно наголосити на тому, що лерканідипін був задіяний в багатьох дослідженнях в різних країнах світу, в яких доведена його ефективність та безпечність. Так, на ресурсі PubMed доступна 251 англomовна стаття, які були опубліковані за період з 1 січня 1990 р. по 31 жовтня 2016 р. У тому числі нараховується 45 рандомізованих контрольованих досліджень, 2 спостереження, 40 клінічних оглядів, 11 повідомлень про випадки та 1 редакційне повідомлення. Наведені статті були зосереджені на впливі лерканідипіну на зниження артеріального тиску, а також на його здатності впливати на обмін речовин і серцево-судинні захворювання. Було відзначено, що, на відміну від похідних дилтіазему, лерканідипін має вищу судинну селективність і не чинить фармакологічних ефектів на рівні міокарда, а отже запобігає інотропній та хронотропній активності. Окрім цього, в дослідженнях доведена виражена антигіпертензивна активність лерканідипіну впродовж цілої доби та ефективність при прийомі лише раз на добу.

Різні мета-аналізи показали, що дигідропіридинові антагоністи кальцію мають кардіопротекторні властивості, а також знижують ризик виникнення серцево-судинних подій та захворювань, таких як гостре порушення мозкового кровообігу (зниження ризику на 21%), ішемічної хвороби серця (на 18%) та гострого коронарного синдрому (на 28%). При цьому ризик знижувався незалежно від наявності у пацієнтів серцево-судинних захворювань або нестабільності артеріального тиску. Проводилися порівняльні дослідження блокаторів кальцієвих каналів з іншими групами гіпотензивних засобів. Зокрема, при їх порівнянні з бета-блокаторами та діуретиками було виявлено, що застосування антагоністів кальцію не сприяє виникненню цукрового діабету 2 типу; також представники цієї групи ефективно знижували систолічний артеріальний тиск, запобігаючи виникненню інсультів, та не асоціювалися з розвитком порушень ритму (фібриляції передсердь).

Середню добову дозу лерканідипіну 10–20 мг вивчали з точки зору гіпотензивної дії у багатьох дослідженнях. Це були подвійні сліпі рандомізовані порівняльні дослідження, а також обсерваційні дослідження за участі хворих із артеріальною гіпертензією різних ступенів тяжкості, із ізольованою систолічною гіпертензією, із гіпертензією, що супроводжувалася цукровим діабетом, захворюваннями нирок тощо. Лерканідипін показав себе як ефективний препарат для зменшення артеріального тиску, пульсового тиску та не мав відчутних побічних ефектів.

За останній час було проведено велике міжнародне мультицентрове рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження паралельних груп, в якому взяли участь 1000 пацієнтів з гіпертонічною хворобою 2 стадії, які отримували лікування лерканідипіном (10–20 мг на добу) в якості монотерапії, а також у комбінованій терапії з еналаприлом. У результаті дослідження було виявлено, що у пацієнтів, які отримували лікування лерканідипіном в дозі 10 мг на добу, цифри систолічного та діастолічного офісного АТ та АТ вдома знизилися на 11,0/10,4 мм рт. ст. та 8,8/4,6 мм рт. ст. відповідно. При застосуванні дози 20 мг лерканідипіну на добу рівень зниження систолічного офісного та домашнього АТ складав 13,0/13,0 мм рт. ст. та діастолічного – 7,7/5,5 мм рт. ст.

Також масштабні відкриті обсерваційні дослідження, які були проведені в клінічній практиці у хворих, що отримували лікування лерканідипіном у вигляді монотерапії, доза якого була збільшена до 20 мг, реєстрували високий відсоток (46,4–63,0%) пацієнтів з нормалізацією показників артеріального тиску.

Порівняно з іншими представниками групи антагоністів кальцію, лерканідипін має подібну гіпотензивну дію, в дослідженнях була доведена однакова ефективність цього препарату та амлодипіну, фелодипіну, ніфедипіну та інших. Прямі порівняльні дослідження показали еквівалентність антигіпертензивної ефективності лерканідипіну та амлодипіну. Обидва препарати в контрольованому рандомізованому дослідженні за участі хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу показали значне зниження артеріального тиску, як денного, так і нічного. Жодних статистичних розбіжностей між двома досліджуваними препаратами виявлено не було.

Додаткові впливи лерканідипіну

Пацієнти, які мають гіпертонічну хворобу, часто також страждають на інші тяжкі захворювання: цукровий діабет 2 типу, ішемічну

хворобу серця, цереброваскулярні захворювання тощо. Тому антигіпертензивна терапія має бути максимально безпечною, а за можливості також позитивно впливати на інші органи та системи.

Лерканідипін, на відміну від інших представників групи, не чинить негативного впливу на симпатичну нервову систему. Він зменшує її активацію, яку асоціюють з підвищенням артеріального тиску. Впродовж тривалого лікування у хворих на артеріальну гіпертензію рівень артеріального тиску зменшується, а рівень норадреналіну залишається незмінним, тоді як при лікуванні ніфедипіном або фелодипіном його рівень підвищується. Також експериментально доведено, що симпатична іннервація м'язової тканини при монотерапії лерканідипіном або при його комбінації із еналаприлом зменшується, натомість інші антагоністи кальцію її збільшують. Це важливо, оскільки у хворих на гіпертонічну хворобу надмірна активація симпатичної нервової системи спричиняє ушкодження органів-мішеней та підвищує імовірність серцево-судинних подій.

Доведена роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальної дисфункції та, як результат, підвищенні артеріального тиску. Тому препарати, які здатні впливати на вивільнення оксиду азоту або збільшення його біодоступності особливо показані для лікування артеріальної гіпертензії. Відомо, що лерканідипін має антиоксидантний та протизапальний вплив, забезпечуючи збільшення біодоступності оксиду азоту та ендотелійзалежної вазодилатації. Цей представник антагоністів кальцію зменшує вивільнення маркерів оксидативного стресу: ліпопероксидів плазми, ізопростанів, мієлопероксидази, судинної NO-оксидази та інших. Таким чином підтримується достатній рівень вивільнення оксиду азоту та запобігається вазоконстрикція. Вплив лерканідипіну на судинну стінку також супроводжується пригніченням клітинної проліферації та зменшенням накопичення холестерину завдяки запобіганню дії активних форм кисню.

Оскільки відомо, що артеріальна гіпертензія супроводжується атеросклеротичним ураженням судин, її лікування проводиться сумісно із препаратами, що мають гіпохолестериновий ефект. Найчастіше це група статинів, які доведено знижують рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, та підвищують концентрацію ліпопротеїдів високої щільності. Антигіпертензивні препарати також повинні бути безпечними з точки зору обміну ліпідів. Лерканідипін може чинити виражену антиатерогенну дію. При проведенні експериментів на тваринах виявлено, що він призводить до значного зниження атеросклеротичних уражень та накопичення холестерину в стінках судин. Окрім цього, на 35 % знижувався рівень окиснення холестерину ліпопротеїдів низької щільності у тварин з гіпертензією. Таким чином, разом із вираженим гіпотензивним ефектом, лерканідипін чинить додатковий гіпохолестеринемічний вплив, що може бути його перевагою перед іншими представниками групи блокаторів кальцієвих каналів.

Лерканідипін, як представник третього покоління антагоністів кальцію, також має відмінну від препаратів перших двох поколінь дію на нирки. Він здатен розширювати як аферентні, так і еферентні клубочкові артерії, при цьому внутрішньогломерулярний капілярний тиск залишається незмінним. Такий вплив обумовлений тим, що він пригнічує прегломерулярні та постгломерулярні кальцієві канали на рівні нирок, знижуючи артеріальний тиск. Окрім цього, лерканідипін, при проведенні експерименту на щурах із гіпертензією, показав здатність зменшувати тубулоінтерстиційний

фіброз та мікроальбумінурію, що підтверджує нефропротекторний вплив препарату.

Гіпертонічна хвороба провокує ураження органів мішеней, зокрема порушення мікроциркуляції, викликаючи ретинопатію, нефропатію та інші прояви. Лерканідипін, окрім захисту судин нирок, здатен також покращити стан судин очей. Він приводить до регресу мікросудинних структурних змін у сітківці, покращуючи її перфузію. При оцінці стану судин сітківки за допомогою лазерної доплерівської флуометрії у хворих на гіпертонічну хворобу виявлено, що лерканідипін зменшував показник співвідношення товщини стінки судини до її просвіту. Такий ефект препарату пов'язують із його антиоксидантними та протизапальними властивостями.

Лікування лерканідипіном пацієнтів різних груп

На сьогодні гіпертонічна хвороба все частіше трапляється у людей середнього віку. Доволі часто лікарі стикаються з гострим інфарктом міокарда або інсультом у пацієнтів, молодших за 50 років. Саме тому настороженість щодо ризику виникнення гіпертонічної хвороби має бути при роботі з пацієнтами будь-якого віку, а вимірювання артеріального тиску на амбулаторному прийомі – рутинною процедурою для кожного відвідувача.

Проте найбільша кількість пацієнтів з гіпертонічною хворобою належить до вікової групи старше 65 років. Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів похилого або старечого віку має свої особливості. Антигіпертензивну ефективність лерканідипіну у людей похилого віку з гіпертензією легкого та середнього ступеня оцінювали у трьох багатоцентрових подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях, а також в інших дослідженнях та опитуваннях. Так, наприклад, у дослідженні COHORT (Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives) порівнювали дію лерканідипіну та двох інших блокаторів кальцієвих каналів: амлодипіну і лацидипіну, у хворих на гіпертонічну хворобу, середній вік яких складав 69–70 років. Через 6 місяців дослідження артеріальний тиск значно знизився в групі лерканідипіну (на 29,6/14,5 мм рт. ст.), а також у групах амлодипіну і лацидипіну, без істотних відмінностей між цими препаратами. При цьому в групі лерканідипіну була значно менша кількість випадків периферійних набряків на фоні лікування, порівняно з групою амлодипіну. У дослідженні ELLE (the ELderly and Lercanidipine study) взяли участь пацієнти, середній вік яких дорівнював 73 роки, поділені за групами лерканідипіну, ніфедипіну та лацидипіну. В результаті ефективніше зниження діастолічного артеріального тиску було виявлено в групі лерканідипіну та ніфедипіну, при однакових показниках зниження систолічного артеріального тиску в усіх трьох групах. У дослідженні AGATE (Efficacy and acceptability of lercanidipine are not age dependent in patients with essential hypertension: the AGATE study) вивчали антигіпертензивну активність лерканідипіну у пацієнтів віком <65 і ≥65 років. Було виявлено, що лерканідипін однаково ефективно знижує артеріальний тиск в обох вікових групах (CAT/ДАТ: на 17/9 та на 21/10 мм рт. ст. відповідно). Результати цих трьох досліджень активно впроваджуються в практику у всьому світі, окрім цього, подібні дані були отримані у великому опитуванні серед лікарів загальної практики. Підтверджено, що при використанні лерканідипіну зменшення систолічного та діастолічного

АТ у пацієнтів віком <65 або ≥65 років досягало 24/14 мм рт. ст. та 29/13 мм рт. ст. відповідно. Окрім цього, було продемонстровано порівняльну зниження артеріального тиску у жінок та чоловіків (САТ/ДАТ на 26/14 мм рт. ст. та 24/14 мм рт. ст.) і нормалізацію цифр артеріального тиску на 66 % і 61 % у жінок та чоловіків відповідно.

До різних варіантів артеріальної гіпертензії, які вдало лікуються лерканидипіном, належить також ізольована систолічна гіпертензія. При проведенні порівняльних досліджень було виявлено, що відповідь на лікування у пацієнтів із цим типом гіпертензії після 8 тижнів терапії була значно кращою в групі лерканидипіну, порівняно із лацидипіном (65 % проти 50 % $p=0,04$). В іншому плацебо-контрольованому дослідженні високий відсоток пацієнтів з нормалізованим артеріальним тиском (62 %) зареєстровано саме після лікування лерканидипіном.

Особливої уваги потребують пацієнти, у яких поєднуються декілька факторів ризику серцево-судинних захворювань, зокрема таких як ожиріння, порушення обміну ліпідів, метаболічний синдром, цукровий діабет та ураження органів-мішеней, оскільки існує висока ймовірність виникнення побічних ефектів від гіпотензивної терапії або відсутності ефекту від лікування. Дослідження LERZAMIG (The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass or body fat indexes) показало, що антигіпертензивна дія лерканидипіну не залежить від індексу маси тіла хворого або надмірної кількості жиру в організмі. Лікування було ефективним в 51 % випадків у хворих з надмірною масою тіла, при цьому доза лерканидипіну становила 20 мг на добу. Додаткові дані стосовно використання лерканидипіну були отримані при дослідженні, проведеному у хворих з гіпертонічною хворобою та вираженим ступенем ожиріння. Відзначено, що антигіпертензивний ефект комбінації лерканидипін/еналаприл був таким самим, як і при лікуванні із застосуванням фелодипіну та еналаприлу. Окрім цього, в групі лерканидипіну було менше побічних ефектів у вигляді тахікардії або проявів активації симпатичного відділу нервової системи.

При лікуванні хворих на цукровий діабет 2 типу, які мають підвищений артеріальний тиск, лерканидипін також може бути пре-

паратом вибору, адже дослідження довели, що його застосування в дозі 10–20 мг на добу не викликає порушення обміну глюкози. Навпаки, лерканидипін здатен знижувати рівень глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну та фруктозаміну.

Отже, використання лерканидипіну може бути показане не лише пацієнтам із гіпертонічною хворобою, які не мають інших захворювань, але й тим, хто має порушення роботи різних органів і систем, як внаслідок гіпертензії, так і іншого генезу.

Висновки

Лерканидипін є сучасним препаратом останньої генерації дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів. Його ефективність пов'язана із високим показником ліпофільності, завдяки чому молекула швидко та легко проникає в мембрану клітин та забезпечує поступове й тривале вивільнення для реалізації лікувального ефекту. Терапевтична дія лерканидипіну триває впродовж 24 годин, тому препарат застосовують лише раз на добу. Антигіпертензивний ефект лерканидипіну не менший, ніж у інших представників групи блокаторів кальцієвих каналів, а іноді й навіть більший. При цьому дозволене його застосування у пацієнтів із коморбідною патологією, з різними типами артеріальної гіпертензії, а також у пацієнтів різних вікових груп. Переносимість лерканидипіну добра, відзначається низький ризик розвитку побічних ефектів (периферійних набряків, тахікардії тощо), порівняно з іншими представниками групи. Важливі додаткові ефекти лерканидипіну, такі як антиоксидантний, протизапальний, антиатерогенний та інші, роблять його препаратом вибору в лікуванні артеріальної гіпертензії.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції

Резюме

Лерканидипин – новые возможности хорошо известной молекулы

О.Н. Барна¹, М.А. Одынец²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

²Коммунальное некоммерческое предприятие «Центр первичной медицинской-санитарной помощи № 1» Оболонского района, Киев, Украина

Гипертоническая болезнь может привести к тяжелым последствиям, среди которых и фатальные сердечно-сосудистые события. Для лечения больных артериальной гипертензией используют препараты группы блокаторов кальциевых каналов, в том числе представитель третьего поколения производных дигидропиридина – лерканидипин. В последние годы проведен ряд клинических исследований, которые были опубликованы на международных медицинских ресурсах и в изданиях. Результаты мета-анализов и исследований свидетельствуют об эффективности лерканидипина в устойчивом снижении систолического и диастолического артериального давления; также отмечен ряд его дополнительных возможностей: нефро- и кардиопротекторное влияние, антиоксидантное, противовоспалительное и антиатерогенное действие. Согласно результатам проведенных исследований, препарат хорошо переносят пациенты с коморбидной патологией, также он безопасен для больных пожилого возраста.

Ключевые слова: кардиопротекция, гипертензия, антагонисты кальция

Статья найдена в редакцию: 22.01.2018

Статья прошла рецензування: 14.02.2018

Статья принята до друку: 22.03.2018

Summary

Lercanidipine – new possibilities of the good-known molecule

O.N. Barna¹, M.O. Odynets²

¹O.O. Bogomolets National medical university, Kyiv, Ukraine

²NCE PHC №1 Obolon district, Kyiv, Ukraine

Arterial hypertension can lead to severe consequences, including fatal cardiovascular events. In order to treat patients with arterial hypertension, a group of calcium channel blockers is used, in particular, the representative of the third generation of derivatives of dihydropyridine - lercanidipine. In recent years, a number of clinical studies have been conducted that have been published on international medical resources and in journals. According to the results of meta-analyses and studies, the efficacy of lercanidipine in the steady reduction of systolic and diastolic blood pressure was noted, as well as a number of its additional possibilities were noted: nephro- and cardioprotective effects, antioxidant, anti-inflammatory and anti-atherogenic effects. According to studies, the drug is well tolerated by patients with comorbid pathology, and can also be used safely in elderly patients

Key words: cardioprotection, hypertension, calcium antagonists

Received: 22.01.2018

Reviewed: 14.02.2018

Published: 22.03.2018